



HAL
open science

Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage

Daniel Bailly, Philippe Binder, Marie Choquet, Françoise Facy, Jean Feger, Isabelle Ferrand, Denis Hervé, Jacqueline Jouglard, Pascal Kintz, Michel Kokoreff, et al.

► To cite this version:

Daniel Bailly, Philippe Binder, Marie Choquet, Françoise Facy, Jean Feger, et al.. Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 1997, 264 p., figures, tableaux, graphiques. hal-01570657

HAL Id: hal-01570657

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570657>

Submitted on 31 Jul 2017

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.



Ecstasy

*Des données biologiques et cliniques
aux contextes d'usage*



Expertise Collective
INSERM

Ecstasy

*Des données biologiques et cliniques
aux contextes d'usage*

Ecstasy

*Des données biologiques et cliniques
aux contextes d'usage*



Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire.
1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement. 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. 1996

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement. 1997

Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque. 1997

© Les Éditions INSERM, 1997
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2.85598-732-6
ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 3, rue d'Hautefeuille - 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par l'Intercommission n° 4 de l'INSERM sur l'impact de la consommation d'ecstasy en termes de santé publique.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du premier trimestre 1998. Environ 1 200 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'Expertise Collective « Ages de la Vie, Infections, Environnement » (INSERM SC14) a assuré la coordination scientifique de cette expertise collective, en collaboration avec le Département du Partenariat Economique et Social et le service des programmes INSERM pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique (Département de l'Information et de la Communication).

Ce travail a bénéficié d'une aide financière du Ministère de l'Éducation Nationale, de la Recherche et de la Technologie.

Groupe d'experts et auteurs

Daniel BAILLY, psychiatrie, Centre d'Information et de Traitement des Dépendances (CITD), Clinique de la Charité, Lille

Philippe BINDER, Généralistes et Toxicomanies (G & T), Lussant

Marie CHOQUET, épidémiologie en santé de l'adolescent, INSERM U 169, Villejuif

Françoise FACY, épidémiologie et toxicomanie, INSERM U 302, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de psychiatrie, Paris

Jean FEGER, neurobiologie, INSERM U 289, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Isabelle FERRAND, psychiatrie, Hôpital Cochin, Paris

Denis HERVE, neuropharmacologie, INSERM U 114, Collège de France, Paris

Jacqueline JOUGLARD, toxicologie, Hôpital Salvator, Marseille

Pascal KINTZ, médecine légale, Institut de Médecine Légale, Strasbourg

Michel KOKOREFF, sociologie, Université de Lille I, Villeneuve d'Ascq

Patrick MIGNON, sociologie, Institut National du Sport et de l'Education Physique (INSEP), Paris

Hervé SIMON, psychobiologie, INSERM U 259, Bordeaux

Ont présenté une communication

Jacqueline BALTAGI, Médecin Conseiller, Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie, Paris

Dominique BILLET, Mission Environnement Social des Jeunes, Direction de la Jeunesse et de la Vie Associative, Ministère de la Jeunesse et des Sports, Paris

Jean-Michel COSTES, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), Paris

Alain EHRENBERG, CNRS URA 883, Recherches sur Psychotropes Politique et Société (GDR PPS), Paris

Nathalie FRYDMAN et Françoise MOYEN, Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), Ministère de la Santé, Paris

Richard HARTNOLL, Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), Lisbonne

Michel KOUTOUZIS, Observatoire Géopolitique des Drogues (OGD), Paris

Gilles LECLAIR, Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS), Nanterre

Bernard LEROY, Programme des Nations Unies pour le Contrôle International des Drogues (PNUCID), Vienne, Autriche

Marc SCHELLY, Urgences, polyclinique médicale, Hôpital Lariboisière, Paris

Didier SPINHIRNY, Comité d'Etude et d'Information sur la Drogue, Bordeaux

Marc VALLEUR, psychiatrie, Centre Médical Marmottan, Paris

Coordination scientifique et éditoriale

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'Expertise Collective « AVIE »
INSERM SC 14

Marie-José PRIGENT, chargé d'expertise, INSERM SC 14

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, INSERM SC 14

Chantal GRELLIER et Jean-Baptiste BIZARD, documentalistes, INSERM SC 14

Sommaire

Avant-propos

Partie I - MDMA, données biologiques et cliniques	1
Introduction	3
1. Présentation de l'ecstasy, détection et quantification	5
2. Données biologiques : aspects biochimiques	21
3. Mécanisme d'action : aspects cellulaires	47
4. Psychobiologie chez l'animal	71
5. Effets neurotoxiques chez l'homme	87
6. Complications à expression périphérique chez l'homme	103
7. Effets psychologiques et psychopathologiques	133
Partie II - Ecstasy, contextes d'usage	143
Introduction	145
8. Consommation en population générale	147
9. Usages par les toxicomanes : repères épidémiologiques	165
10. Analyse sociologique : du phénomène aux pratiques concrètes ...	179
11. Media et ecstasy	201
12. Médecins généralistes et consommateurs d'ecstasy	207
Synthèse et recommandations	217
Communications	249
<i>Consommation d'ecstasy en France</i>	Jean-Michel COSTES
<i>Usage et trafic d'ecstasy en France</i>	Gilles LECLAIR
<i>Ecstasy dans les pays de l'union Européenne</i>	Richard HARTNOLL
<i>Usage et trafic d'ecstasy dans le monde</i>	Bernard LEROY
<i>Géopolitique des drogues de synthèse</i>	Michel KOUTOUZIS
<i>A propos de l'ecstasy : quelques remarques d'un clinicien</i>	Marc VALLEUR
<i>Qu'interdit-on ? Que punit-on ? Que soigne-t-on ?</i>	Alain EHRENBURG
<i>Quelles conditions pour la prévention ?</i>	Françoise MOYEN
<i>« Prévention à la carte », borne interactive...</i>	Marc SHELLY
<i>Usage d'ecstasy en Gironde</i>	Didier SPINHIRNY
<i>Actions du Ministère de la Jeunesse et des Sports</i>	Dominique BILLET
<i>Lutte contre la drogue en milieu scolaire</i>	Marie-Claude ROMANO
.....	Jacqueline BALTAGI
Annexes	323

Avant-propos

L'ecstasy, drogue de synthèse issue de la famille des phényléthylamines, est apparue récemment sur les marchés clandestins européens et français. Utilisée comme psychostimulant par les jeunes adultes aux cours de soirées musicales, sa consommation tend à s'étendre à d'autres occasions. Plusieurs publications, aussi bien dans la presse populaire que dans la presse médicale, ont attiré l'attention sur sa toxicité aiguë en rapportant plusieurs cas de décès. Le fait que cette toxicité aiguë n'est pas le résultat d'un abus (overdose), mais celui d'une simple consommation, la distingue des autres drogues. De plus, la difficulté à mettre en évidence ses effets à long terme chez l'homme, bien démontrés pourtant chez l'animal, contribue à entretenir une certaine confusion quant à sa dangerosité. L'idée, répandue dans l'opinion en général, que l'ecstasy est une drogue peu dangereuse a nécessairement des répercussions sur la prise en compte du problème par les différents acteurs de santé.

L'Intercommission n° 4 de l'INSERM (« Comportements en matière de consommation ») a mis en avant le problème de l'ecstasy dans sa réflexion prospective sur l'impact en santé publique de nouveaux types de consommation et souhaité qu'un bilan des connaissances soit réalisé par la procédure d'expertise collective. L'analyse critique de la littérature mondiale effectuée par un groupe d'expert permet en effet de dégager les lignes de force, les points de consensus et ceux sur lesquels il y a débat ou absence de données validées. Cette analyse et cette synthèse s'avèrent indispensables avant la mise en place de stratégies de prévention.

Le groupe pluridisciplinaire d'experts mis en place par l'INSERM et constitué de chercheurs et de cliniciens dans les domaines de la toxicologie, de la pharmacologie, de la neurobiologie, de la psychiatrie, de l'épidémiologie et de la sociologie a structuré sa réflexion à partir de la grille de questions suivantes :

- Qu'est-ce que l'ecstasy ? Quelles sont les différentes associations retrouvées dans les comprimés vendus ?
- Quel est le mode d'action de l'ecstasy ?
- Quels sont les effets délétères immédiats et à long terme ? Quels sont les facteurs aggravants ?
- Qui sont les consommateurs d'ecstasy, et combien sont-ils ? Quelles sont les données sur la morbidité et la mortalité associées à la consommation d'ecstasy ?
- Dans quelles circonstances y a-t-il consommation du produit ? Quelle est l'évolution de la consommation d'ecstasy ?

- Comment les médias abordent-ils le phénomène de l'ecstasy ?
- Quels sont les problèmes rencontrés par les pouvoirs publics en matière d'information et de législation de l'ecstasy ?

L'interrogation des bases Medline, Embase, Toxibase, Toxiline, Pascal et Psycinfo a conduit à sélectionner environ 1 000 articles. Une majorité d'articles concerne les mécanismes d'action de la molécule MDMA (études *in vitro* et *in vivo* sur différents modèles expérimentaux) et les effets, essentiellement à court terme, de l'ecstasy chez l'homme (études de cas). Peu d'articles rapportent des données qui permettraient d'apprécier l'ampleur du « phénomène ecstasy », aussi bien en France qu'en Europe et dans le monde. Cette constatation a conduit à s'appuyer également sur plusieurs rapports pour pouvoir répondre aux questions d'ordre épidémiologique et sociologique. Une revue de presse rassemblant les articles publiés depuis plusieurs années dans des journaux « grand public » a également été soumise à l'analyse.

Aux cours de sept séances de travail organisées entre les mois d'octobre 1997 et mars 1998, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, une analyse critique et une synthèse des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Les deux dernières séances ont également été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations.

I

MDMA,
données biologiques
et cliniques

Introduction

L'ecstasy est un dérivé de l'amphétamine (la 3,4-méthylène-dioxyméthamphétamine ou MDMA) initialement synthétisé par les laboratoires Merck en 1912. Brevetée en 1914 comme coupe-faim, elle ne fut jamais commercialisée en raison de ses effets secondaires « curieux », mais testée dans les années 1950 par l'armée américaine comme sérum de vérité et dans les années 1960 pour maintenir les soldats plus longtemps en éveil. Enfin, dans les années 1970, les psychothérapeutes l'ont utilisée pour aider les patients à mieux communiquer. La publication de plusieurs décès associés à la prise de cette substance et les études réalisées chez l'animal ont conduit les autorités à prohiber la consommation de ce produit. En 1985, l'ecstasy a été classée par la *Drug Enforcement Administration* (DEA) comme substance narcotique illégale de type 1, dans la catégorie la plus restrictive réservée aux drogues dangereuses sans aucune indication thérapeutique.

L'ecstasy est le plus souvent de la MDMA, mais cette appellation peut également être utilisée pour la MDA et la MDEA ou le mélange des trois composés, associés ou non à d'autres produits. La MDMA, la MDA et la MDEA possèdent les mêmes effets psychotropes. Qualifiée de « pilule de l'amour », l'ecstasy provoque chez le consommateur un sentiment d'empathie, facilite la communication avec autrui et induit le désir de se rassembler. Elle réduit les inhibitions sociales et permet à l'émotivité de s'exprimer librement. En plus de ces effets psychotropes, la MDMA, comme tous les dérivés amphétaminiques, donnent aux consommateurs l'impression d'avoir une énergie musculaire décuplée, ce qui leur permet de danser sans ressentir de fatigue pendant plusieurs heures. Certains auteurs, s'appuyant sur les études de comportement chez l'animal, distinguent cependant la MDMA des amphétamines et proposent que cette molécule représente une nouvelle classe de substances psychotropes appelées entactogènes.

L'ecstasy en tant que psychostimulant interfère avec le fonctionnement des neurones sérotoninergiques, en provoquant la libération massive de sérotonine (responsable de l'humeur) dans les synapses et en empêchant ensuite sa recapture par les neurones présynaptiques. Ce mécanisme entraîne à terme une déplétion en sérotonine. Ces perturbations du système sérotoninergique entraîneraient par ailleurs une hyperactivité du système dopaminergique.

Parallèlement aux effets psychoactifs de la MDMA recherchés par les consommateurs, surviennent rapidement des effets toxiques de gravité très variable d'un individu à un autre. D'une simple accélération du rythme cardiaque, assèchement de la bouche ou perte d'appétit, jusqu'à des effets plus conséquents comme l'hyperthermie, pouvant très rapidement conduire à une

issue fatale. Une coagulation intravasculaire disséminée, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë, des troubles cardiaques, des encéphalopathies hyponatrémiques, des hépatites... sont en relation avec la seule MDMA et les mécanismes mis en cause sont encore mal élucidés. L'hyperthermie peut être favorisée par l'ambiance surchauffée des lieux de danse et par l'effort musculaire, mais peut également, de façon tout aussi dramatique, survenir en l'absence de ces facteurs environnementaux. La MDMA peut rendre dangereuse la consommation volontairement accrue d'eau ou de boissons, sans doute par une action sur la régulation hormonale centrale. Certaines personnes peuvent mourir après la prise d'un comprimé unique, alors que de grands consommateurs peuvent ne pas présenter de symptômes. Sans doute existe-t-il une prédisposition génétique actuellement non détectable qui fait assimiler la prise d'un comprimé au jeu de la roulette russe, situation psychologiquement non dissuasive chez l'adolescent.

Il est indispensable de distinguer les effets à court et à long terme. En effet, les premiers sont relativement bien connus, et peuvent faire l'objet d'une information adéquate. Les effets à long terme sont pour l'instant mal évalués, et ce sont pourtant les séquelles de la prise d'ecstasy qui pourraient constituer un véritable problème de santé publique. Les résultats de diverses études visant à les apprécier commencent à paraître. Les atteintes hépatiques récidivantes ne sont pas sans faire évoquer chez les consommateurs réguliers la possibilité d'évolution à bas bruit vers la cirrhose. Chez le singe, l'ecstasy est toxique vis-à-vis des neurones sérotoninergiques à des doses proches de celles utilisées par les consommateurs. Cette atteinte est attestée par un hypofonctionnement des neurones sérotoninergiques durant une période supérieure à 1 an, suggérant une atteinte irréversible d'une partie des corps cellulaires de ces neurones. On perçoit la difficulté de mettre en évidence chez l'homme de telles lésions neuronales et de démontrer le lien causal avec les troubles psychiques. Sera-t-il possible de déterminer la variabilité individuelle vis-à-vis de cette toxicité et la probabilité que la prise d'ecstasy pendant une période de plusieurs mois affecte les neurones sérotoninergiques chez l'homme et déclenche un trouble psychiatrique ? La mise en évidence récente d'une baisse de densité du transporteur de la sérotonine (5-HTT) et d'un métabolite de la sérotonine (5-HIAA) chez les consommateurs d'ecstasy n'est pas une preuve définitive mais constitue néanmoins une forte présomption d'une perte neuronale irréversible. La déplétion en sérotonine pourrait avoir des conséquences cliniques ne s'exprimant pas d'emblée. Néanmoins, à propos de ces troubles psychiques (attaques de paniques, psychoses, dépression...) mis en évidence dans les études cliniques, se pose la question de savoir s'ils sont préexistants à la prise d'ecstasy et décompensés par celle-ci ou bien directement induits par la consommation d'ecstasy.

1

Présentation de l'ecstasy, détection et quantification

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Structure chimique

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

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

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

Analyse des comprimés

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

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

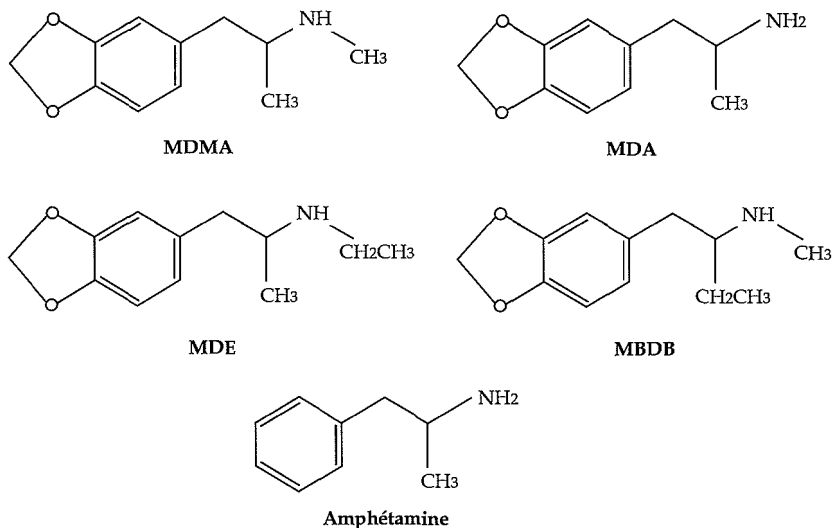


Figure 1.1 : Structure chimique de la MDMA et de ses analogues les plus courants.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 1.I : Réactions colorées.

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

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

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

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

Paramètres pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

Détection et quantification dans les milieux biologiques

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

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

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

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

Dépistage immunochimique dans les urines

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

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

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

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

Méthodes de confirmation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recherche dans les cheveux

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

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

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

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

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

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

Ecstasy et médecine légale

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

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

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

Infraction à la législation sur les stupéfiants

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

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

Délit sous influence de drogue

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

Circulation de stupéfiants en prison

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

Suivi des sujets en injonction thérapeutique

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

Conduite automobile

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2

Données biologiques : aspects biochimiques

En relation avec leurs effets psychotropes originaux, la MDMA et les substances apparentées comme la MDA, la MDEA, le MBDB ont des effets neurochimiques qui leur sont propres, caractérisés par une action très marquée sur la libération de la sérotonine et moindre sur celle de dopamine et de noradrénaline. De plus, de nombreux articles rapportent que la MDMA et les substances apparentées sont des neurotoxines qui peuvent induire, dans certaines conditions, la dégénérescence sélective des fibres nerveuses sérotoninergiques dans le cerveau.

Ainsi, il est important de distinguer les effets neurochimiques de la MDMA, à l'origine des effets psychotropes recherchés par l'utilisateur, et les effets neurotoxiques, éventuellement entraînés par un usage répété. Les premiers effets sont fugaces puisque liés à la présence du produit dans l'organisme. Les autres sont plus ou moins rémanents, car il s'agit de dégénérescences nerveuses, déclenchées par le produit et qui persistent après sa disparition de l'organisme.

Effets neurochimiques aigus

La MDMA, comme la plupart des autres drogues, perturbe les fonctions cérébrales en interagissant avec des protéines impliquées dans la transmission synaptique de certains neurones. L'interaction entre la drogue et ses cibles moléculaires consiste en une fixation du produit sur la protéine et en une altération consécutive des fonctions de la protéine. La neuropharmacologie moderne permet de déterminer, avec précision, la nature et la fonction des protéines capables de reconnaître, de fixer la drogue et de donner une mesure de l'affinité de cette fixation.

Interactions de la MDMA avec des cibles moléculaires dans le cerveau

L'affinité de la MDMA a été déterminée pour une vingtaine de sites de reconnaissance dans le système nerveux central (Lyon et coll., 1986 ; Battaglia et coll., 1988a ; Pierce et Peroutka, 1988 ; Battaglia et De Souza, 1989).

Ces sites représentent les cibles moléculaires les plus probables par l'intermédiaire duquel la MDMA a ses propriétés psychotropes (Tableau 2.I).

Tableau 2.I : Affinité de la MDMA pour différents sites de reconnaissance dans le cerveau (d'après Battaglia et De Souza, 1989).

Affinité élevée (0,6 à 6 μM)	Affinité modérée (10 à 100 μM)	Affinité faible (< 100 μM)
Sites de recapture de la sérotonine	Sites de recapture de la noradrénaline	Récepteurs D1 et D2 de la dopamine
Récepteurs 5HT ₂ de la sérotonine	Sites de recapture de la dopamine	Tous les types de récepteurs aux opiacés
Récepteurs α 2-adrénergiques	Récepteurs 5HT ₁ de la sérotonine	Récepteurs aux benzodiazépines
Récepteurs M1-muscariniques	Récepteurs β -adrénergiques	

La plus haute affinité a été trouvée pour les sites de recapture de la sérotonine (0,6 μM). Les conséquences de l'interaction de la MDMA avec ces sites seront discutées plus loin. La MDMA peut se fixer également sur les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₂ (5 μM) où elle agit comme agoniste. Elle présente également une bonne affinité pour les récepteurs α 2-adrénergiques et M1-muscariniques de l'acétylcholine (respectivement 3,6 et 5,8 μM). Il est probable que la plupart des effets neurotropes sont liés à l'interaction de la MDMA avec l'une de ces cibles moléculaires. En effet, les valeurs de ces différentes affinités sont compatibles avec les concentrations de MDMA présentes dans le cerveau lorsque les effets psychotropes apparaissent. Hiramatsu et coll. (1991) ont montré chez le rat qu'une dose psychoactive de 10 mg/kg de MDMA (par voie sous-cutanée) n'élève pas la concentration plasmatique de MDMA au-dessus de 6 μM . Chez l'homme, une prise psychoactive de MDMA engendrerait une concentration plasmatique d'environ 1,5 μM .

Les affinités de la MDMA pour les sites de recapture de la noradrénaline et de la dopamine sont nettement plus faibles que celle pour les sites de recapture de la sérotonine (respectivement 25 et 40 fois plus faibles). Ceci distingue la MDMA des psychostimulants, comme l'amphétamine qui présente une nette préférence pour les sites de recapture de la dopamine et de la noradrénaline (Wall et coll., 1995).

La MDMA interagit beaucoup plus avec les récepteurs 5-HT₂ qu'avec les récepteurs de type 5-HT₁. Elle mime l'action de la sérotonine sur ces récepteurs 5-HT₂, puisqu'elle stimule l'hydrolyse des phospho-inositides comme la sérotonine (Nash et coll., 1994).

Du fait de l'existence d'un carbone asymétrique, la molécule de MDMA présente deux isomères optiques, les formes S(+) et R(-). La S(+) MDMA est l'énantiomère le plus actif sur les effets psychotropes subjectifs chez l'homme

(Steele et coll., 1994). C'est aussi le plus actif sur la recapture des neurotransmetteurs. En revanche, c'est la forme R(-) qui est la plus active sur les récepteurs 5-HT₂ (Lyon et coll., 1986 ; Nash et coll., 1994). Cette observation laisse supposer que la majeure partie des effets psychotropes de la MDMA est liée à ses effets sur la recapture des neurotransmetteurs. Cependant, les hallucinations qui apparaissent, occasionnellement, après une prise de MDMA, pourraient être dues à la stimulation des récepteurs 5-HT₂. Les drogues purement hallucinogènes, comme le LSD, sont, en effet, des substances qui stimulent puissamment les récepteurs 5-HT₂.

La MDMA a une relativement haute affinité pour les récepteurs α 2-adrénérgiques. Chez l'humain, il est connu que la MDMA a des effets cardiovasculaires. Il est très possible que ces effets résultent d'un blocage des récepteurs α 2-adrénérgiques au niveau du cœur et du système nerveux sympathique. Il n'est pas exclu que l'action de la MDMA sur les récepteurs α 2-adrénérgiques ait des effets centraux, tout particulièrement en favorisant la libération de sérotonine dans le cerveau (Battaglia et coll., 1988b).

Il faut reconnaître que l'action de la MDMA sur les récepteurs muscariniques M1 est très mal connue. On sait que la MDMA peut se fixer sur ce type de récepteur avec une bonne affinité, mais on en ignore l'importance dans les effets chez l'homme. Il est souvent rapporté que la MDMA donne « la bouche sèche », les récepteurs muscariniques étant impliqués dans la salivation, ce serait peut-être par leur intermédiaire que la MDMA provoque cette sensation. Des effets cardio-vasculaires ne sont pas à écarter non plus.

Il est notable que la MDMA n'interagit ni avec les récepteurs opiacés, ni avec ceux aux benzodiazépines. Si la MDMA a des effets toxicomanogènes, anxiolytiques ou analgésiques, il est clair que ces récepteurs ne sont pas en cause.

Action aiguë de la MDMA sur les neurones sérotoninergiques

En aigu, la MDMA agit sur les terminaisons nerveuses sérotoninergiques et provoque une libération anormalement élevée de sérotonine.

Si on implante dans le cerveau d'un rat une canule de microdialyse, qui permet de recueillir la sérotonine libérée par les neurones dans le milieu extracellulaire, on peut observer qu'un traitement périphérique de MDMA augmente, de manière très importante, les quantités de sérotonine recueillie (Gough et coll., 1991 ; Brodtkin et coll., 1993 ; Gudelsky et Nash, 1996). L'effet dépend de la dose injectée, il est observable dès 2,5 mg/kg par voie intrapéritonéale et augmente régulièrement avec des doses plus élevées. La libération de sérotonine est maximale 30 à 60 minutes après l'injection et correspond pour une dose de 10 mg/kg à 20 fois la libération normale (Gudelsky et Nash, 1996). C'est la méthode la plus élégante pour montrer cet effet de la MDMA parce qu'elle est effectuée sur l'animal vigile. Les autres,

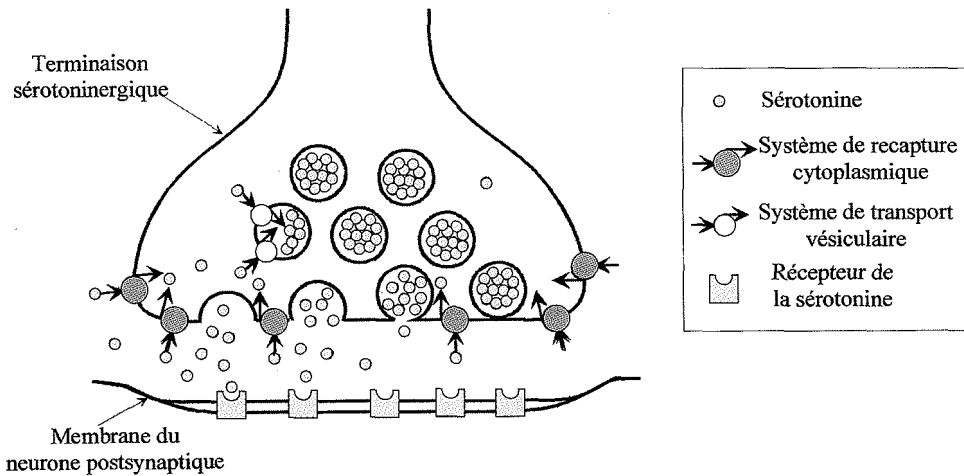
plus simples techniquement, permettent d'évaluer la libération dans des coupes de cerveaux, dans des cultures de neurones ou sur des éléments synaptiques purifiés (synaptosomes). Elles conduisent à la même conclusion, à savoir que la MDMA induit une libération de sérotonine par les terminaisons nerveuses sérotoninergiques (Azmitia et coll., 1990 ; Fitzgerald et Reid, 1990 ; Nash et coll., 1990 ; Berger et coll., 1992a ; Berger et coll., 1992b ; Fitzgerald et Reid, 1993 ; Wichems et coll., 1995).

L'isomère S(+) de la MDMA est légèrement plus actif que l'isomère R(-) sur la libération de sérotonine (Nichols, 1986 ; Hiramatsu et Cho, 1990 ; Rudnick et Wall, 1992 ; Steele et coll., 1994). La MDMA libère plus activement la sérotonine que la dopamine et la noradrénaline ce qui la distingue de l'amphétamine qui a des propriétés inverses (Fitzgerald et Reid, 1990 ; Fitzgerald et Reid 1993 ; Steele et coll., 1994 ; Wall et coll., 1995). Les analogues de la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB sont aussi puissants que la MDMA elle-même pour provoquer la libération de sérotonine (Callaway et coll., 1991 ; McKenna et coll., 1991).

Quels sont les mécanismes de cet effet de la MDMA ? L'observation que le calcium et l'activité électrique du neurone ne sont pas nécessaires à la libération de sérotonine induite par la MDMA suggère que la libération normale par exocytose vésiculaire n'est pas impliquée. En revanche, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine, comme la fluoxétine, bloquent l'effet de la MDMA (Azmitia et coll., 1990 ; Berger et coll., 1992a, 1992b ; Bradberry, 1994 ; Wichems et coll., 1995 ; Gudelski et Nash, 1996). Ceci permet de proposer que la MDMA induit une libération en inversant les systèmes de transport qui permettent, d'ordinaire, une accumulation de sérotonine dans les terminaisons nerveuses et les vésicules synaptiques (figure 2.1). Dans les conditions normales, la sérotonine émise à l'arrivée d'un potentiel d'action peut être récupérée et recyclée par les terminaisons sérotoninergiques. Pour effectuer cette tâche, les terminaisons contiennent deux systèmes de transport de sérotonine fonctionnant en série. L'un capte la sérotonine extracellulaire pour la faire entrer dans la cellule et l'autre permet le passage de la sérotonine dans les vésicules où elle est stockée en grandes quantités. On pense que la MDMA peut être transportée comme la sérotonine par ces deux systèmes, ce qui altère gravement le transfert normal de la sérotonine. En effet, la MDMA tend à remplacer et à chasser la sérotonine résidant dans la terminaison nerveuse et les vésicules synaptiques. Ainsi, au lieu d'entrer dans la terminaison, puis dans les vésicules synaptiques, la sérotonine tend à suivre le chemin inverse et sort des deux compartiments cellulaires. On dit que la MDMA provoque une libération de sérotonine en stimulant un échange sérotonine-MDMA dans la terminaison sérotoninergique (Rudnick et Wall, 1992 ; Wall et coll., 1995).

Comme la sérotonine est chassée de ses lieux de stockage dans le cerveau, l'une des conséquences importantes d'une prise de MDMA est de diminuer les taux cérébraux de sérotonine. Les réductions peuvent atteindre plus de 80 % trois heures après une injection de MDMA (20 mg/kg) et habituellement, les

Synapse à sérotonine normale



Synapse à sérotonine en présence de MDMA

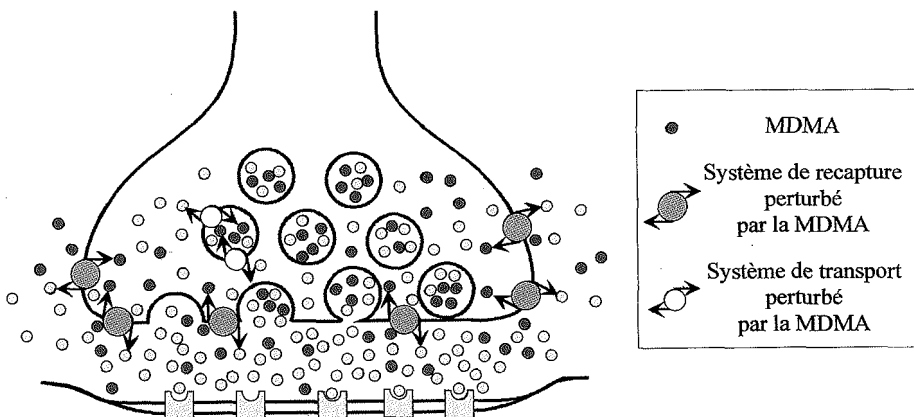


Figure 2.1 : Mode d'action de la MDMA sur la synapse sérotoninergique.

Après avoir été émise par les décharges nerveuses, la sérotonine peut être récupérée et recyclée par la terminaison sérotoninergique. La sérotonine est d'abord captée à l'extérieur de la terminaison par un système de recapture puis est stockée dans les vésicules synaptiques par un deuxième système de transport. La MDMA tend à inverser le fonctionnement de ces deux systèmes de telle sorte que la sérotonine n'est plus stockée et est expulsée de la terminaison.

taux de sérotonine reviennent à la normale dans les 24 heures qui suivent l'injection (McKenna et Peroutka, 1990 ; Schmidt et Taylor, 1990). Les diminutions en sérotonine cérébrale s'accompagnent d'une réduction de l'activité de l'enzyme responsable de la synthèse de sérotonine, à savoir la tryptophane hydroxylase (Stone et coll., 1989a ; Stone et coll., 1989b). Il est à noter que l'effet sur la tryptophane hydroxylase est plus prolongé que celui sur les taux de sérotonine puisqu'il peut être encore détecté deux semaines après une seule injection de MDMA.

En résumé, l'action de la MDMA sur la sérotonine cérébrale passe par plusieurs phases. La première est une grande libération de sérotonine dont le maximum se situe une heure après l'injection. Puis, les stocks cérébraux de sérotonine s'épuisent et la libération diminue pour finir par être inférieure à la normale après 3 heures (Gough et coll., 1991). Vingt-quatre heures après l'injection, les principaux paramètres de la transmission sérotoninergique sont revenus à la normale, à l'exception de l'activité de la tryptophane hydroxylase qui est encore altérée.

Action aiguë de la MDMA sur les neurones dopaminergiques

L'injection de MDMA chez l'animal augmente, de manière importante, la libération de dopamine dans le cerveau (Matthews et coll., 1989 ; Hiramatsu et Cho, 1990 ; Nash et coll., 1990 ; Gough et coll., 1991 ; Gudelski et Nash, 1996). Celle-ci est en effet multipliée par dix, environ, pour une dose de 10 mg/kg de MDMA (Gudelski et Nash, 1996). Deux mécanismes sont mis en jeu. Tout d'abord, la MDMA agit sur le transport de dopamine dans les terminaisons dopaminergiques, de manière similaire à ce que nous avons vu sur le transport de sérotonine dans les neurones sérotoninergiques (Nichols, 1986 ; Wall et coll., 1995). Cependant, l'efficacité de la MDMA est bien moindre puisque, comme nous l'avons déjà mentionné, l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la dopamine est 40 fois plus faible que pour les sites de recapture de la sérotonine (Battaglia et coll., 1988a).

Un deuxième mécanisme agit aussi dans le sens d'une plus grande libération de dopamine. Il est lié au fait que les fibres sérotoninergiques connectent les neurones dopaminergiques dans le cerveau. Dans cette synapse, la sérotonine libérée par la MDMA va exciter le neurone dopaminergique adjacent qui se met à libérer en abondance de la dopamine (Schmidt et coll., 1992 ; Huang et Nichols, 1993 ; Gudelsky et coll., 1994 ; Gudelski et Nash, 1996).

Les analogues de la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB ont aussi la capacité de libérer la dopamine, mais avec une efficacité variable. La substance la plus efficace est la MDA et l'efficacité décroît graduellement avec la MDMA, la MDEA et le MBDB (Nash et Nichols, 1991).

Cet effet de la MDMA sur la libération de dopamine a des conséquences comportementales importantes puisque cette libération serait la source des effets psychostimulants de la drogue. De plus, il a été constaté que toutes les

substances entraînant une toxicomanie possèdent la capacité d'induire une libération de dopamine. Le fait que la MDMA présente aussi cette propriété constitue donc un argument très sérieux pour penser que cette substance peut entraîner une toxicomanie. Cependant, il faut souligner que la MDMA est dix fois moins efficace que l'amphétamine pour libérer la dopamine (Nichols, 1986 ; Wall et coll., 1995) et que les risques de toxicomanie qu'elle entraîne pourraient être diminués dans les mêmes proportions.

Il a été montré, chez le rat, que la libération de dopamine induit l'expression de certains gènes dans plusieurs régions cérébrales situées dans les ganglions de la base (Hughes et Dragunow, 1995). Comme la MDMA augmente la libération de dopamine dans le cerveau, celle-ci active l'expression de plusieurs gènes. Ainsi, la MDMA active l'expression de gènes immédiats précoces comme Fos ou des antigènes analogues à Fos dans le noyau caudé-putamen, le noyau accumbens et le tubercule olfactif (Dragunow et coll., 1991 ; Hughes et Dragunow, 1995). Cet effet passerait par la stimulation des récepteurs D1 de la dopamine puisqu'il est bloqué par le SCH23390, un antagoniste de ce récepteur. Un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, le MK801 (ou dizocilpine), inhibe aussi l'induction de Fos produite par l'injection de MDMA. Les expressions de peptides, comme la neurotensine et la dynorphine A, sont aussi stimulées par la MDMA dans les noyaux caudé-putamen et accumbens ainsi que dans la substance noire (Johnson et coll., 1991a ; Johnson et coll., 1992a). Ces effets résulteraient aussi de la libération accrue de dopamine, entraînée par l'injection de MDMA.

Effets comportementaux entraînés par l'augmentation de la libération de sérotonine dans le cerveau

L'effet le plus marquant de la MDMA est de provoquer une augmentation de la libération de sérotonine dans le système nerveux central. Quelles peuvent être les conséquences sur le comportement d'une telle libération ? Il est malaisé de répondre simplement à cette question parce que les neurones sérotoninergiques constituent un bien curieux système neuronal dans le cerveau. Une revue de Jacobs et Fornal (1995) sur les fonctions de ces neurones commence d'ailleurs par les phrases : « La sérotonine est une énigme. Elle est à la fois impliquée dans pratiquement tout et responsable de rien. »

Tout d'abord, il faut souligner que les neurones sérotoninergiques possèdent toutes les caractéristiques d'un système neuromodulateur dans le SNC. Les neurones sérotoninergiques sont peu nombreux dans le cerveau (de l'ordre de plusieurs milliers chez le rat et peut-être de plusieurs dizaines de milliers chez l'homme), mais ils envoient des terminaisons nerveuses dans pratiquement toutes les régions cérébrales. De tous les systèmes de neurotransmetteurs du SNC, le système sérotoninergique est l'un des plus largement réparti. Cependant, la densité de fibres sérotoninergiques est très différente d'une région à

l'autre et, au sein d'une région, l'innervation sérotoninergique n'est pas uniforme. On pense donc qu'en dépit de son caractère diffus, le système sérotoninergique est structuré et qu'en particulier les régions motrices sont préférentiellement innervées par rapport aux régions sensorielles. Les neurones sérotoninergiques seraient donc plus particulièrement impliqués dans des fonctions motrices. Ce sont cependant des neurones modulateurs, car ils ne réalisent pas des comportements moteurs bien définis, mais ils orientent, de manière globale, le fonctionnement du cerveau pour permettre aux régions motrices directement effectives de mieux travailler.

D'un point de vue physiologique, l'activité des neurones sérotoninergiques varie beaucoup en fonction du cycle veille/sommeil. L'activité est maximale à l'état de veille où elle présente un rythme régulier de 1 à 5 décharges par seconde. L'activité se ralentit graduellement à mesure que le sommeil de l'animal s'approfondit. Elle est complètement absente au cours de la phase d'endormissement le plus profond qui correspond au sommeil paradoxal. À l'état de veille, il a été très difficile de trouver les situations expérimentales qui activent les neurones sérotoninergiques. En effet, l'activité des neurones sérotoninergiques n'a été modifiée par aucun des stimuli sensoriels testés, qu'il soit neutre du point de vue comportemental comme un son ou une lumière, ou actif sur le comportement de l'animal, comme des stimuli douloureux ou la vue d'un chien pour un chat ou qu'il soit interne, comme une variation provoquée de la glycémie. Les seules situations dans lesquelles les neurones sérotoninergiques s'activent sont celles où l'animal est engagé dans une activité motrice répétitive plus ou moins automatique comme le toilettage chez un chat, ou éventuellement une activité motrice tonique, comme la locomotion dans une roue. Ces situations comportementales se distinguent des activités motrices orientées vers un but qui, au contraire, dépriment le rythme de décharge des neurones sérotoninergiques. Dans les premiers types de comportements moteurs, la sensibilité de l'animal à son environnement diminue, l'animal est en confiance, son activité étant automatique et centrée sur lui-même. Au contraire, pour les autres comportements, l'animal est particulièrement attentif aux informations externes qui lui servent de guides pour réaliser correctement sa tâche. Le rôle des neurones sérotoninergiques serait de favoriser cet état d'indifférence confiante et la survenue des comportements moteurs répétitifs et toniques. D'ailleurs, l'activation des neurones sérotoninergiques précède, souvent, de quelques secondes l'apparition de ces comportements.

Chez le rat, la MDMA semble bien favoriser ce type de comportement moteur répétitif, puisqu'elle induit une activité locomotrice ayant des caractéristiques originales (Spanos et Yamamoto, 1989). Il s'agit d'une hyperactivité correspondant à une sorte de déambulation automatique qui s'accompagne d'une diminution des activités exploratrices et d'un moindre intérêt de l'animal pour son environnement (Callaway et coll., 1991 ; Paulus et Geyer, 1992).

28 Plusieurs études montrent que ce comportement provoqué par la MDMA est

dû à l'augmentation de la libération de sérotonine dans le cerveau, et non à celle de dopamine (Callaway et coll., 1991). La nature de cette hyperactivité diffère nettement de celle induite par l'amphétamine, qui est produite essentiellement par l'augmentation de la libération de la dopamine (Callaway et coll., 1991). L'hyperactivité amphétaminique correspond, en effet, à une augmentation de l'exploration du milieu environnant. En revanche, le MBDB, similaire à la MDMA en ce qui concerne la libération de sérotonine, mais beaucoup moins puissant sur la libération de dopamine, induit exactement le même comportement que la MDMA (Callaway et coll., 1991). Plusieurs études pharmacologiques confirment l'implication de la transmission sérotoninergique dans l'apparition de cette hyperactivité locomotrice sous MDMA chez l'animal (Callaway et Geyer, 1992 ; Callaway et coll., 1992 ; Rempel et coll., 1993).

Ces remarques sur les fonctions des neurones sérotoninergiques chez l'animal permettent peut-être de mieux comprendre l'emploi de l'ecstasy au cours de soirées *techno*. En effet, les danses pratiquées sur la musique sont particulièrement répétitives et il est tentant de proposer que la MDMA, en augmentant la libération de sérotonine, est adaptée pour ce type de danse. L'ecstasy est prise aussi pour précipiter l'état de transe au cours de ces danses répétitives. On peut se demander quel rôle pourrait jouer les neurones sérotoninergiques centraux dans l'apparition de cet état mental. Il s'agit là d'un champ d'investigation qui est à notre connaissance inexploré. D'autre part, la sérotonine tend à diminuer la sensibilité de l'individu à son environnement et il est probable que cette relative indifférence permette de lever certaines inhibitions et de diminuer l'agressivité. L'ecstasy est réputée pour faciliter les rapports humains et la convivialité, et il est clair que si certaines inhibitions sont supprimées et l'agressivité réduite, cela ne peut être que favorable.

Effets neurochimiques à long terme

Il a été découvert chez le rat que certains traitements par la MDMA avaient des effets neurotoxiques sur les terminaisons sérotoninergiques du SNC (Schmidt et coll., 1986). Ces traitements réduisent en effet les taux cérébraux de sérotonine et de son métabolite, le 5-HIAA, à long terme, c'est-à-dire au delà d'une semaine (De Souza et Battaglia, 1989 ; De Souza et coll., 1990). Tous les autres paramètres biochimiques de la transmission sérotoninergique sont aussi diminués, comme l'activité de la tryptophane hydroxylase ou la densité des sites de recapture de la sérotonine (Stone et coll., 1987 ; Stone et coll., 1988 ; Battaglia et coll., 1991). Ces données suggéraient fortement une destruction des terminaisons nerveuses sérotoninergiques.

Destruction des terminaisons sérotoninergiques chez le rat

Des techniques histologiques ont permis de confirmer l'hypothèse d'une destruction des terminaisons sérotoninergiques puisque des fibres nerveuses en dégénérescence et des indices de gliose réactive ont été observés dans plusieurs régions cérébrales, à la suite de traitements chroniques par la MDMA (Axt et coll., 1992 ; Wilson et Molliver, 1994). Des études d'immunocytochimie spécifique de la sérotonine ont montré une perte importante en terminaisons sérotoninergiques, chez des animaux qui avaient été traités par la MDA deux semaines auparavant. La MDA présente à peu près les mêmes effets neurochimiques persistants que la MDMA (Mamounas et coll., 1991).

Les doses de MDMA nécessaires pour produire des effets neurotoxiques sont plus élevées que celles employées couramment pour obtenir des effets psychotropes. Alors que les effets psychotropes se développent avec une simple dose de 5 à 10 mg/kg, les déficits sérotoninergiques persistants n'apparaissent en dose unique qu'au delà de 20 mg/kg ou, si les doses administrées sont plus faibles, qu'après des traitements fréquemment répétés (typiquement huit injections de 10 mg/kg à 12 heures d'intervalle) (De Souza et Battaglia, 1989 ; Schmidt et coll., 1990c ; Johnson et coll., 1993). Dans ces conditions expérimentales, les conséquences sont importantes puisque, si l'on en juge d'après l'amplitude des réductions sur les différents paramètres sérotoninergiques, 70 à 90 % des terminaisons nerveuses sérotoninergiques auraient dégénéré dans le cortex frontal du rat une semaine après une série de 8 injections de 20 mg/kg de MDMA pendant quatre jours (De Souza et Battaglia, 1989). Chez le rat, la destruction serait sélective des terminaisons sérotoninergiques puisque les paramètres dopaminergiques ou noradrénergiques ne sont pas touchés de manière persistante. Le traitement chronique par la MDMA pourrait cependant modifier le fonctionnement des neurones dopaminergiques, du fait de la dégénérescence des terminaisons sérotoninergiques qui les innervent normalement. Ainsi, chez des animaux traités chroniquement avec la MDMA, les neurones dopaminergiques du mésencéphale contiennent moins d'ARN messagers codant pour un peptide, la cholecystokinine (Wotherspoon et coll., 1994). Ceci pourrait indiquer que ces neurones ont un mode de fonctionnement anormal. Les éventuelles atteintes d'autres systèmes de neurones ont été, jusqu'à présent, peu recherchées. Des dégénérescences non sérotoninergiques ont été décrites dans la région fronto-pariétale du cortex cérébral, mais pour des doses extrêmement élevées (Jensen et coll., 1993).

L'ingestion orale est la voie d'administration la plus couramment utilisée par les consommateurs humains d'ecstasy. Au contraire, dans la plupart des études chez l'animal, la MDMA est injectée par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale. Cependant, plusieurs études se sont attachées à montrer que l'administration orale de MDMA, chez l'animal, engendre aussi des lésions des fibres sérotoninergiques (Slikker et coll., 1988). Chez le rat, la neurotoxicité des

traitements par voie orale semble équivalente à celle des traitements sous-cutanés (Finnegan et coll., 1988). En revanche, chez le singe, la MDMA est deux fois moins efficace en prise orale que par injection sous-cutanée (Ricaurte et coll., 1988a).

La neurotoxicité de la MDMA et de ses analogues est variable suivant les composés et les isomères optiques. Pour la MDMA et la MDEA, les isomères S(+) sont plus actifs que les isomères R(-) (McKenna et Peroutka, 1990). La MDA a une toxicité légèrement supérieure à celle de la MDMA. En revanche, la MDEA réduit, en aigu, les taux de 5-HT et de tryptophane hydroxylase avec la même efficacité que la MDMA. Mais ces taux remontent très vite quand la drogue disparaît et les dégénérescences à long terme sont beaucoup plus légères. Il a été calculé qu'il fallait quatre fois plus de MDEA que de MDMA pour avoir des réductions comparables de l'innervation sérotoninergique centrale (Ricaurte et coll., 1987). Les effets neurotoxiques du MBDB seraient encore moindres que ceux de la MDEA (Nash et Nichols, 1991).

Différences entre espèces

On pouvait se demander si les propriétés neurotoxiques de la MDMA et de ses analogues n'étaient pas une particularité du rat. Effectivement, il a été trouvé que la sensibilité des terminaisons sérotoninergiques à la MDMA varie beaucoup d'une espèce à l'autre. Chez la souris, les systèmes sérotoninergiques sont extrêmement résistants à la MDMA (Stone et coll., 1987 ; Logan et coll., 1988 ; Peroutka, 1988). En aigu, la MDMA agit sur les terminaisons sérotoninergiques comme chez le rat puisque les taux cérébraux de sérotonine varient quelques heures après une injection unique de MDMA. Mais aucun signe de dégénérescence sérotoninergique n'est observé à plus long terme, même après des traitements répétés (Stone et coll., 1987 ; Logan et coll., 1988 ; Steele et coll., 1989). En revanche, des injections de fortes doses à intervalle rapproché (par exemple 3 doses de 50 mg/kg en 24 heures) provoquent une atteinte partielle des terminaisons dopaminergiques (environ - 50 %) dans le neostriatum (Logan et coll., 1988 ; Zheng et Laverty, 1993). Ces résultats ressemblent beaucoup à ce qu'on observe après un traitement par la méthamphétamine (O'Callaghan et Miller, 1994).

Cependant, la souris constitue une exception et toutes les autres espèces étudiées se sont révélées sensibles à la MDMA. Celle-ci détruit, de manière sélective, les terminaisons sérotoninergiques. Bien sûr, il reste à évaluer la neurotoxicité de la MDMA chez l'homme. Les primates semblent être particulièrement vulnérables puisque des singes écureuil, rhésus et cynomolgus, traités par des doses relativement faibles de MDMA, présentaient des signes significatifs de destruction des terminaisons sérotoninergiques (Ricaurte et coll., 1988a ; Ricaurte et coll., 1988b ; Ricaurte et coll., 1988c ; Ricaurte et coll., 1992 ; Insel et coll., 1989 ; De Souza et coll., 1990 ; Ali et coll., 1993). Des traitements, constitués de 8 injections sur 4 jours, commencent à être

actifs sur certains paramètres sérotoninergiques à 2,5 mg/kg et sont complètement efficaces à 10 mg/kg (Ricaurte et coll., 1988b ; De Souza et coll., 1990). Il a été rapporté qu'une seule prise orale de 5 mg/kg de MDMA chez le singe écureuil entraînait une diminution de 20 % des taux de sérotonine dans le thalamus et l'hypothalamus (Ricaurte et coll., 1988a). Cet effet peut paraître faible, mais il est obtenu dans des conditions très proches de celles de l'utilisateur humain, puisqu'il a été trouvé jusqu'à 200 mg de MDMA dans certains comprimés d'ecstasy et dans ce cas, la dose absorbée peut atteindre 4 mg/kg.

En conclusion, même si une atteinte sérotoninergique n'a pas été encore démontrée de manière formelle chez les usagers chroniques d'ecstasy, il existe à la suite des travaux effectués sur les primates non humains une forte présomption d'un tel risque. La sensibilité aux effets neurotoxiques de la MDMA semble pouvoir varier suivant les individus. Ainsi, certaines souches de souris sont plus affectées que d'autres (Zheng et Laverty, 1993). Dans la souche de rat Dark Agouti, dépourvue d'une enzyme hépatique dégradant la MDMA, elle présente des effets neurotoxiques à des doses très faibles (Colado et Green, 1995).

Distribution des lésions sérotoninergiques et récupération

Les lésions sérotoninergiques créées par la MDMA diffèrent suivant les régions du cerveau. Les écarts les plus importants sont liés au fait que les lésions affectent, en priorité, les terminaisons axonales et laissent relativement indemnes les corps cellulaires (Battaglia et coll., 1991). Après un traitement chronique par la MDMA, le nombre des corps cellulaires sérotoninergiques ne diminue pas, bien que leur aspect morphologique soit légèrement modifié (Scallet et coll., 1988 ; Ali et coll., 1989). C'est la raison pour laquelle les paramètres sérotoninergiques ne varient pas dans les régions riches en corps cellulaires (Battaglia et coll., 1991).

Dans certaines régions cérébrales, comme l'hypothalamus, les terminaisons sérotoninergiques sont souvent moins touchées que dans d'autres (Battaglia et coll., 1991 ; Insel et coll., 1989). En fait, 2 catégories de neurones sérotoninergiques se distinguent. Certains, avec leurs corps cellulaires dans le noyau dorsal du raphé, sont caractérisés par de très fines arborisations terminales. Les autres, avec leurs corps cellulaires situés dans le noyau médian du raphé, possèdent des terminaisons axonales épaisses présentant des varicosités en chapelet. Dans la plupart des régions cérébrales, les deux innervations sérotoninergiques fines et épaisses cohabitent en proportion variable. Les neurones à terminaisons épaisses sont plus résistants aux effets destructeurs de la MDMA que les autres. Il en résulte que les régions plus riches en fibres épaisses, comme l'hypothalamus, perdent moins de terminaisons sérotoninergiques que les structures finement innervées (Mamounas et coll., 1991 ; Harvey et coll., 1993).

Du fait de la subsistance des corps cellulaires, malgré le traitement chronique par la MDMA, les neurones endommagés gardent la possibilité de repousser. Ce phénomène est bien établi chez le rat où, dans plusieurs régions, le nombre de sites de recapture de la sérotonine remonte lentement après la brusque chute entraînée par la lésion des terminaisons sérotoninergiques (Battaglia et coll., 1988b ; Scanzello et coll., 1993). Les taux reviennent à leur niveau antérieur six mois à un an après les injections de MDMA. La réinnervation ne semble cependant pas identique à l'innervation normale puisque par exemple, la concentration de sérotonine reste faible dans le cortex frontal alors qu'elle devient supérieure à la valeur contrôle dans l'hypothalamus (De Souza et coll., 1990 ; Fischer et coll., 1995). Chez le singe, les possibilités de repousse neuritique apparaissent nettement plus faibles que chez le rat (Insel et coll., 1989 ; Ricourte et coll., 1992). Les corps cellulaires lésés ne peuvent émettre que des prolongements courts, si bien que les fibres sérotoninergiques n'atteignent jamais les régions éloignées alors qu'elles se trouvent en excès dans les régions voisines des corps cellulaires (Fisher et coll., 1995). Ces phénomènes, vraisemblablement proches de ce qui pourrait se produire chez l'homme, mettent sérieusement en doute le fait qu'une innervation sérotoninergique normale puisse être retrouvée si celle-ci était atteinte, de manière significative, par des prises répétées de MDMA.

Mécanisme de la neurotoxicité et substances protectrices

Les mécanismes de la toxicité de la MDMA sur les terminaisons sérotoninergiques, ne sont encore qu'incomplètement compris.

Tout d'abord, les effets neurotoxiques de la MDMA dépendent de la recapture dans les neurones sérotoninergiques, puisque des bloquants sélectifs de cette recapture comme la fluoxétine ou le citalopram empêchent l'apparition des lésions sérotoninergiques (Battaglia et coll., 1988b ; Schmidt et Taylor, 1990). L'atteinte sélective des terminaisons sérotoninergiques serait due à une substance toxique qui serait générée par l'injection de MDMA et entrerait, préférentiellement, dans les fibres sérotoninergiques par le système de recapture de la sérotonine. On ne pense pas que la toxine soit la MDMA elle-même car aucune dégénérescence sérotoninergique n'est observée quand la MDMA est injectée directement dans le cerveau (Ali et coll., 1990 ; Paris et Cunningham, 1992). Deux hypothèses ont alors été proposées sur la nature de la substance toxique : celle-ci correspondrait soit à un métabolite neurotoxique de la MDMA produit en dehors du cerveau, soit à des neurotransmetteurs libérés par la MDMA, qui deviendraient nocifs par leur quantité excessive. Les deux mécanismes envisagés pourraient, d'ailleurs, être plus complémentaires que concurrents.

La première hypothèse a été testée en évaluant les propriétés neurotoxiques des 17 métabolites identifiés de la MDMA (Lim et Foltz, 1991 ; Hiramatsu et coll., 1990). Cependant, aucun ne reproduit complètement les effets observés après les injections de MDMA. La plupart ne présentent pas de neurotoxicité

significative (Steele et coll., 1991 ; Elayan et coll., 1992 ; Elayan et coll., 1993 ; Steele et coll., 1994). Seule la 2,4,5-trihydroxyméthamphétamine, injectée directement dans le cerveau, a des effets dévastateurs sur les terminaisons sérotoninergiques, mais elle se distingue de la MDMA parce qu'elle endommage les neurones dopaminergiques, ce que ne fait pas la MDMA (Steele et coll., 1994 ; Elayan et coll., 1992 ; Johnson et coll., 1992b).

La seconde hypothèse est surtout soutenue par des expériences qui tendent à prouver que la dopamine est un intermédiaire dans la neurotoxicité de la MDMA. Quand on épuise artificiellement, par des méthodes pharmacologiques, les stocks neuronaux de dopamine, la MDMA devient inoffensive sur les terminaisons sérotoninergiques (Stone et coll., 1988). Au contraire, des prétraitements par la L-Dopa, qui renforcent la transmission dopaminergique dans le cerveau, aggravent les déficits sérotoninergiques provoqués par la MDMA (Schmidt et coll., 1991). Comme nous l'avons déjà mentionné, la MDMA induit une libération de dopamine. Cette dopamine, anormalement élevée dans le milieu extracellulaire, atteindrait par un mécanisme mal défini les neurones sérotoninergiques où sa tendance à l'auto-oxydation la rendrait toxique. A cet égard, si l'on compare la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB, on remarque que plus le composé libère puissamment la dopamine, plus il est capable de détruire les fibres sérotoninergiques (Nash et Nichols, 1991). Il existe aussi d'autres analogues de la MDMA, inaptes à induire une libération de dopamine bien qu'aussi efficaces que la MDMA sur la libération de sérotonine. Ces substances sont complètement dépourvues d'effets toxiques si elles sont injectées seules (Johnson et coll., 1991b ; Rudnick et Wall, 1993). En revanche, en administration combinée avec des agents qui libèrent la dopamine, elles produisent des altérations persistantes similaires à celles induites par la MDMA (Steele et coll., 1994). Les mêmes conclusions sont tirées à partir d'expériences montrant que des antagonistes des récepteurs 5-HT₂ empêchent les effets de la MDMA, à la fois, sur la libération de dopamine et sur la dégénérescence des fibres sérotoninergiques (Schmidt et coll., 1990a ; Johnson et coll., 1993). Il paraît donc établi que la dopamine, libérée par la MDMA, constitue un des facteurs de la lésion sérotoninergique.

En dépit de l'incertitude sur la nature chimique de l'agent directement responsable de la neurotoxicité, il est clair que les fibres sérotoninergiques, chez un animal traité par la MDMA, subissent un stress oxydatif important. Comme cela a été mentionné plus haut, une simple injection de MDMA induit une importante diminution de l'activité de la tryptophane hydroxylase, une enzyme présente dans les terminaisons sérotoninergiques et participant à la synthèse de la sérotonine. Or il a été montré que cette enzyme était inactivée parce qu'elle avait subi une oxydation (Stone et coll., 1989a ; Stone et coll., 1989b). Il a été aussi montré que la MDMA augmentait la peroxydation des lipides dans les membranes (Sprague et Nichols, 1995b). De plus, la neurotoxicité induite par la MDMA est atténuée par l'injection d'une substance capable de piéger les oxydants dans le tissu vivant et dans une souche de

souris transgénique, par l'expression abondante d'une enzyme qui défend la cellule contre les radicaux oxygénés (Cadet et coll., 1994 ; Cadet et coll., 1995 ; Colado et Green, 1995). Tous ces résultats suggèrent donc l'arrivée, dans les terminaisons sérotoninergiques, de composés oxydants qui sont connus pour avoir des potentialités toxiques. Ces composés pourraient être des métabolites de la MDMA et/ou des dérivés de la dopamine si l'on poursuit les deux hypothèses exposées plus haut.

Les substances dont on a montré la capacité à protéger les neurones sérotoninergiques des atteintes causées par la MDMA peuvent être rassemblées en trois groupes.

- Le premier groupe est constitué par les substances sérotoninergiques, avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (fluoxétine) et ceux des récepteurs 5-HT₂ (ritanserine, kétansérine) (Schmidt et coll., 1990a ; Schmidt et Taylor, 1990 ; Nash et Nichols, 1991 ; Johnson et coll., 1993).
- Le deuxième groupe réunit les substances qui neutralisent les oxydants et celles qui inhibent la monoamine oxydase B (déprényl), qui empêchent la formation de composés oxydants à partir de la dopamine (Colado et Green, 1995 ; Sprague et Nichols, 1995a ; Sprague et Nichols, 1995b).
- Le troisième groupe est formé par un ensemble de substances qui inhibent l'activité neuronale. Ce sont les inhibiteurs des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, comme le MK801, des anesthésiques généraux, comme l'hydrate de chloral, des anticonvulsivants comme le chlorméthiazole et certains bloquants des canaux calciques (Logan et Laverty, 1989 ; Laverty et Logan, 1990 ; Schmidt et coll., 1990b ; Johnson et coll., 1992a ; Johnson et coll., 1992c ; Colado et coll., 1993 ; Miller et O'Callagan, 1993 ; Colado et Green, 1994 ; Hewitt et Green, 1994).

Cependant, les bienfaits de toutes ces substances n'ont souvent été démontrés que par administration simultanée avec la MDMA. Ceci nuance leur intérêt thérapeutique puisqu'habituellement, le médecin soigne un consommateur ayant déjà absorbé une dose excessive de MDMA. Une seule étude s'est intéressée à ce problème et a montré que la fluoxétine conserve un certain pouvoir protecteur pendant les quelques heures qui suivent l'injection de MDMA (Schmidt et Taylor, 1990).

En conclusion, l'action principale immédiate de la MDMA est de provoquer des libérations massives de sérotonine et dans une moindre proportion, de dopamine et de noradrénaline dans le système nerveux central. La plupart des effets psychotropes de cette drogue seraient dus à ces libérations. Chez l'animal, l'activation des neurones sérotoninergiques favorise les comportements répétitifs et la libération de sérotonine tend à le mettre dans un état de confiance en diminuant sa sensibilité aux stimuli externes. Cette indifférence au monde environnant pourrait, chez l'homme, lever certaines appréhensions et par là, favoriser l'expression des émotions et la communication avec les autres ou, du moins, l'impression d'avoir une meilleure communication. On

peut également formuler l'hypothèse que la libération de sérotonine produite par la MDMA facilite la danse répétitive associée à la musique « techno » et peut participer à la survenue d'un état de transe. L'augmentation de la libération de dopamine serait plus liée aux effets psychostimulants de la MDMA, c'est-à-dire au sentiment de satisfaction, à la confiance en soi et à l'absence de sensation de fatigue que la drogue procure. Il est aussi probable que si la MDMA est capable d'induire une véritable toxicomanie avec un développement d'une dépendance psychique au produit, ce serait en raison de sa capacité à induire une libération de dopamine.

Les expériences chez l'animal conduisent à souligner les risques de lésions des neurones sérotoninergiques entraînés par un usage répété d'ecstasy. Chez les primates, les systèmes sérotoninergiques sont particulièrement sensibles à la MDMA et leur aptitude à récupérer après une lésion est plus faible que dans d'autres espèces. Il faut insister sur le fait que les premiers signes d'une atteinte des fibres sérotoninergiques sont observés, chez le singe, avec des doses de MDMA qui ne sont pas très supérieures à celles absorbées par l'usager humain. Complètement négligés dans l'opinion, les risques d'atteinte neurologique permanente sont bien plus élevés avec l'ecstasy qu'avec des drogues dites « dures » comme la cocaïne ou l'héroïne. De nombreuses données psychiatriques suggèrent qu'un déficit fonctionnel de la transmission sérotoninergique dans le cerveau peut être une des causes de la dépression chez l'homme. Il est donc possible que l'usage répété d'ecstasy entraîne une sensibilité rémanente à des affections dépressives. Les risques neurologiques et psychiatriques liés à la consommation d'ecstasy sont encore mal évalués chez l'homme et un effort de recherche dans ce domaine est nécessaire.

La toxicité de la MDMA est étudiée, chez l'animal, en suivant des procédures qui n'ont rien à voir avec les modes de consommation humaines. Expérimentalement, la dégénérescence des terminaisons sérotoninergiques est le plus souvent évaluée après un traitement subchronique de MDMA, consistant en huit doses réparties sur quatre jours. Il serait souhaitable d'étudier les atteintes sérotoninergiques chez des animaux traités à la MDMA de manière journalière ou hebdomadaire et de plus en association avec du cannabis ou de l'alcool, pour se rapprocher des habitudes constatées chez la plupart des consommateurs d'ecstasy.

Il est possible que de nouvelles drogues de synthèse, en particulier des dérivés de la phényléthylamine encore plus toxiques que la MDMA, apparaissent sur le marché de la drogue. On connaît déjà la parachloroamphétamine qui, heureusement, n'est pas consommée. Il n'existe pas en France de structures de recherche qui évaluent, rapidement et en profondeur, les dangers liés à une nouvelle molécule arrivant sur le marché de la drogue. De ce point de vue, il est significatif de constater qu'il n'existe aucune étude française sur les effets de la MDMA chez l'animal. Les structures d'alerte concernent, en général, les risques médicaux qui apparaissent immédiatement après la prise de drogue. Si

les drogues de synthèse devaient se développer encore dans l'avenir, il semble-rail utile d'inciter les laboratoires de recherche à étudier les effets pharmacologiques de ces nouvelles molécules et à évaluer leurs effets neurotoxiques. De telles études permettraient d'apprécier les risques de manière rationnelle et de trouver, éventuellement, des réponses pour les diminuer.

BIBLIOGRAPHIE

ALI SF, SCALLET AC, NEWPORT GD, LIPE GW, HOLSON RR, SLIKKER W. Persistent neurochemical and structural changes in rat brain after oral administration of MDA. *Res Commun Subs Abuse* 1989, **10** : 225-235

ALI SF, TANDON P, TILSON HA, LIPE GW, NEWPORT GD, SLIKKER W. Intracerebral and oral administration of methylenedioxyamphetamine (MDMA) : Distribution and neurochemical alterations in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1990, **183** : 450-451

ALI SF, NEWPORT GD, SCALLET AC, BINIENDA Z, FERGUSON SA et coll. Oral administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) produces selective serotonergic depletion in the nonhuman primate. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15** : 91-96

AXT KJ, MULLEN CA, MOLLIVER ME. Cytopathologic features indicative of 5-hydroxytryptamine axon degeneration are observed in rat brain after administration of d- and l- methylenedioxyamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 244-247

AZMITIA EC, MURPHY RB, WHITAKER-AZMITIA PM. MDMA (Ecstasy) effects on cultured serotonergic neurons : Evidence for Ca^{2+} -dependent toxicity linked to release. *Brain Res* 1990, **510** : 97-103

BATTAGLIA G, BROOKS BP, KULSAKDINUN C, de SOUZA EB. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* 1988a, **149** : 159-163

BATTAGLIA G, YEH SY, de SOUZA EB. MDMA-induced neurotoxicity : parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1988b, **29** : 269-274

BATTAGLIA G, de SOUZA EB. Pharmacologic profile of amphetamine derivatives at various brain recognition sites : Selective effects on serotonergic systems. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 240-258

BATTAGLIA G, SHARKEY J, KUHAR MJ, de SOUZA EB. Neuroanatomic specificity and time course of alterations in rat brain serotonergic pathways induced by MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) : Assessment using quantitative autoradiography. *Synapse* 1991, **8** : 249-260

BERGER UV, GU XF, VAN LANGE JW, AZMITIA EC. Evidence for a common mechanism of serotonin release induced by substituted amphetamines in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1992a, **648** : 358-360

BERGER UV, GU XF, AZMITIA EC. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992b, **215** : 153-160

BRADBERRY CW. Microdialysis assessment of the impact of (+)3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, and cocaethylene on serotonergic neurons. *Drug Dev Res* 1994, **33** : 1-9

BRODKIN J, MALYALA A, NASH JF. Effect of acute monoamine depletion on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **45** : 647-653

CADET JL, LADENHEIM B, BAUM I, CARLSON E, EPSTEIN C. CuZn-superoxide dismutase (CuZnSOD) transgenic mice show resistance to the lethal effects of methylenedioxyamphetamine (MDA) and of methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res* 1994, **655** : 259-262

CADET JL, LADENHEIM B, HIRATA H, ROTHMAN RB, ALI S et coll. Superoxide radicals mediate the biochemical effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Evidence from using CuZn-superoxide dismutase transgenic mice. *Synapse* 1995, **21** : 169-176

CALLAWAY CW, JOHNSON MP, GOLD LH, NICHOLS DE, GEYER MA. Amphetamine derivatives induce locomotor hyperactivity by acting as indirect serotonin agonists. *Psychopharmacology* 1991, **104** : 293-301

CALLAWAY CW, GEYER MA. Tolerance and cross-tolerance to the activating effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and a 5-hydroxytryptamine (1B) agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **263** : 318-326

CALLAWAY CW, REMPEL N, PENG RY, GEYER MA. Serotonin 5-HT₁-like receptors mediate hyperactivity in rats induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Psychopharmacology* 1992, **7** : 113-127

COLADO MI, MURRAY TK, GREEN AR. 5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizocilpine. *Br J Pharmacol* 1993, **108** : 583-589

COLADO MI, GREEN AR. A study of the mechanism of MDMA (« Ecstasy »)-induced neurotoxicity of 5-HT neurones using chlormethiazole, dizocilpine and other protective compounds. *Br J Pharmacol* 1994, **111** : 131-136

COLADO MI, GREEN AR. The spin trap reagent alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron prevents « ecstasy »-induced neurodegeneration of 5-hydroxytryptamine neuron. *Eur J Pharmacol* 1995, **280** : 343-346

DE SOUZA EB, BATTAGLIA G. Effects of MDMA and MDA on brain serotonin neurons : Evidence from neurochemical and autoradiographic studies. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 196-222

DE SOUZA EB, BATTAGLIA G, INSEL TR. Neurotoxic effects of MDMA on brain serotonin neurons : Evidence from neurochemical and radioligand binding studies. *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 682-698

DRAGUNOW M, LOGAN B, LAVERTY R. 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine induces Fos-like proteins in rat basal ganglia : Reversal with MK 801. *Eur J Pharmacol-Mol* 1991, **206** : 255-258

ELAYAN I, GIBB JW, HANSON GR, FOLTZ RL, LIM HK, JOHNSON M. Long-term alteration in the central monoaminergic systems of the rat by 2,4,5-trihydroxyamphetamine but not by 2-hydroxy-4,5-methylenedioxy-methamphetamine or 2-hydroxy-4,5-methylenedioxyamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, **221** : 281-288

ELAYAN I, GIBB JW, HANSON GR, LIM HK, FOLTZ RL, JOHNSON M. Short-term effects of 2,4,5-trihydroxyamphetamine, 2,4,5-trihoxymethamphetamine and 3,4-dihoxymethamphetamine on central tryptophan hydroxylase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265** : 813-818

FINNEGAN KT, RICAURTE GA, RITCHIE LD, IRWIN I, PEROUTKA SJ, LANGSTON JW. Orally administered MDMA causes a long-term depletion of serotonin in rat brain. *Brain Res* 1988, **447** : 141-144

FISCHER C, HATZIDIMITRIOU G, WLOS J, KATZ J, RICAURTE G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-) 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, « ecstasy »). *J Neurosci* 1995, **15** : 5476-5485

FITZGERALD JL, REID JJ. Effects of methylenedioxy-methamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1990, **191** : 217-220

FITZGERALD JL, REID JJ. Interactions of methylenedioxy-methamphetamine with monoamine transmitter release mechanisms in rat brain slices. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1993, **347** : 313-323

GOUGH B, ALI SF, SLIKKER JR W, HOLSON RR. Acute effects of 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **39** : 619-623

GUDELSKY GA, YAMAMOTO BK, NASH JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1994, **264** : 325-330

GUDELSKY GA, NASH JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxy-methamphetamine : Implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem* 1996, **66** : 243-249

HARVEY JA, MCMASTER SE, ROMANO AG. Methylenedioxy-methamphetamine : Neurotoxic effects on serotonergic projections to brainstem nuclei in the rat. *Brain Res* 1993, **619** : 1-14

HEWITT KE, GREEN AR. Chlormethiazole, dizocilpine and haloperidol prevent the degeneration of serotonergic nerve terminals induced by administration of MDMA (« Ecstasy ») to rats. *Neuropharmacology* 1994, **33** : 1589-1595

HIRAMATSU M, KUMAGAI Y, UNGER SE, CHO AK. Metabolism of methylenedioxy-methamphetamine : Formation of dihydroxy-methamphetamine and a quinone identified as its glutathione adduct. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **254** : 521-527

HIRAMATSU M, CHO AK. Enantiomeric differences in the effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on extracellular monoamines and metabolites in the striatum of freely-moving rats : An in vivo microdialysis study. *Neuropharmacol* 1990, **29** : 269-275

HIRAMATSU M, DISTEFANO E, CHANG AS, CHO AK. A pharmacokinetic analysis of 3,4-methylenedioxyamphetamine effects on monoamine concentrations in brain dialysates. *Eur J Pharmacol* 1991, **204** : 135-140

HUANG X, NICHOLS DE. 5-HT₂ receptor-mediated potentiation of dopamine synthesis and central serotonergic deficits. *Eur J Pharmacol* 1993, **238** : 291-296

HUGHES P, DRAGUNOW M. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev* 1995, **47** : 133-178

INSEL TR, BATTAGLIA G, JOHANNESSEN JN, MARRA S, de SOUZA EB. 3,4-methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy ») selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1989, **249** : 713-720

JACOBS BL, FORNAL CA. Serotonin and behavior : a general hypothesis. In : *Psychopharmacology : The fourth generation of progress*, édité par Bloom FE et Kupper DJ, Raven Press, New York (USA) 1995, pp 461-469

JENSEN KE, OLIN J, HAYKAL-COATES N, O'CALLAGHAN J, MILLER DB, DE OLMOS JS. Mapping toxicant-induced nervous system damage with a cupric silver stain : A quantitative analysis of neural degeneration induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine. *NIDA Res Monogr* 1993, **136** : 133-154

JOHNSON M, BUSH LG, GIBB JW, HANSON GR. Blockade of the 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced changes in neurotensin and dynorphin A systems. *Eur J Pharmacol* 1991a, **193** : 367-370

JOHNSON MP, FRESCAS SP, OBERLENDER R, NICHOLS DE. Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane and 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan : Similarities to 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine (MDMA). *J Med Chem* 1991b, **34** : 1662-1668

JOHNSON M, BUSH LG, MIDGLEY L, GIBB JW, HANSON GR. MK-801 blocks the changes in neurotensin concentrations induced by methamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, cocaine, and GBR 12909. *Ann N Y Acad Sci* 1992a, **668** : 350-352

JOHNSON M, ELAYAN I, HANSON GR, FOLTZ RL, GIBB JW, LIM HK. Effects of 3,4-dihydroxymethamphetamine and 2,4,5-trihydroxymethamphetamine, two metabolites of 3,4-methylenedioxyamphetamine on central serotonergic and dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 1992b, **261** : 447-453

JOHNSON M, MITROS K, STONE DM, ZOBRIST R, HANSON GR, GIBB JW. Effect of flunarizine and nimodipine on the decrease in tryptophan hydroxylase activity induced by methamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1992c, **261** : 586-591

JOHNSON M, BUSH LG, HANSON GR, GIBB JW. Effects of ritanserin on the 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced decrease in striatal serotonin concentration and on the increase in striatal neurotensin and dynorphin A concentrations. *Biochem Pharmacol* 1993, **46** : 770-772

KANKAANPAA A, MERIRINNE E, LILLSUNDE P, SEPPALA T. The acute effects of amphetamine derivatives on extracellular serotonin and dopamine levels in rat nucleus accumbens [In Process Citation. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 1003-1009

LAVERTY R, LOGAN BJ. Protection by MK 801 and other drugs of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats and mice. *Eur J Pharmacol* 1990, **183** : 451-452

LIM HK, FOLTZ RL. In vivo formation of aromatic hydroxylated metabolites of 3,4-(methylenedioxy)-methamphetamine in the rat : Identification by ion trap ms/ms and ms/ms/ms techniques. *Biol Mass Spectrom* 1991, **20** : 677-686

LOGAN BJ, LAVERTY R, SANDERSON WD, YEE YB. Differences between rats and mice in MDMA (methylenedioxymethylamphetamine) neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 1988, **152** : 227-234

LOGAN BJ, LAVERTY R. MK 801 blocks the dopaminergic neurotoxicity of MDMA in mice. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1989, **67** : 51-52

LYON RA, GLENNON RA, TITELER M. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Stereoselective interactions at brain 5HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Psychopharmacol* 1986, **88** : 525-526

MAMOUNAS LA, MULLEN CA, O'HEARN E, MOLLIVER ME. Dual serotoninergic projections to forebrain in the rat : Morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives. *J Comp Neurol* 1991, **314** : 558-586

MATTHEWS RT, CHAMPNEY TH, FRYE GD. Effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on brain dopaminergic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **33** : 741-747

McKENNA DJ, PEROUTKA SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « Ecstasy »). *J Neurochem* 1990, **54** : 14-22

McKENNA DJ, GUAN XM, SHULGIN AT. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) analogues exhibit differential effects on synaptosomal release of 3H-dopamine and 3H-5-hydroxytryptamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **38** : 505-512

MILLER DB, O'CALLAGHAN JP. The interactions of MK-801 with the amphetamine analogues D-methamphetamine (D-METH), 3,4-methylenedioxymethamphetamine (D-MDMA) or D-fenfluramine (D-FEN) : Neural damage and neural protection. *Ann N Y Acad Sci* 1993, **679** : 321-324

NASH JF, MELTZER HY, GUDELSKY GA. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on 3,4-dihydroxyphenylalanine accumulation in the striatum and nucleus accumbens. *J Neurochem* 1990, **54** : 1062-1067

NASH JF, NICHOLS DE. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxyamphetamine and structurally related analogues. *Eur J Pharmacol* 1991, **200** : 53-58

NASH JF, ARORA RC, SCHREIBER MA, MELTZER HY. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on [3H]paroxetine binding in the frontal cortex and blood platelets of rats. *Biochem Pharmacol* 1991, **41** : 79-84

NASH JF, ROTH BL, BRODKIN JD, NICHOLS DE, GUDELSKY GA. Effect of the R(-) and S(+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidylinositol turnover in cultured cells expressing 5-HT(2A) or 5-HT(2C) receptors. *Neurosci Lett* 1994, **177** : 111-115

NICHOLS DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class : entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 305-313

OBRADOVIC T, IMEL KM, WHITE SR. Repeated exposure to methylenedioxymethamphetamine (MDMA) alters nucleus accumbens neuronal responses to dopamine and serotonin. *Brain Res* 1998, **785** : 1-9

O'CALLAGHAN JP, MILLER DB. Neurotoxicity profiles of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **270** : 741-751

PARIS JM, CUNNINGHAM KA. Lack of serotonin neurotoxicity after intraraphe microinjection of (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res Bull* 1992, **28** : 115-119

PAULUS MP, GEYER MA. The effects of MDMA and other methylenedioxy-substituted phenylalkylamines on the structure of rat locomotor activity. *Neuropsychopharmacol* 1992, **7** : 15-31

PEROUTKA SJ. Relative insensitivity of mice to 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) neurotoxicity. *Res Commun Subs Abuse* 1988, **9** : 193-206

PIERCE PA, PEROUTKA SJ. Ring-substituted amphetamine interactions with neurotransmitter receptor binding sites. *Neurosci Letts* 1988, **95** : 208-212

REMPEL NL, CALLAWAY CW, GEYER MA. Serotonin(1B) receptor activation mimics behavioral effects of presynaptic serotonin release. *Neuropsychopharmacol* 1993, **8** : 201-211

RICAURTE GA, FINNIGAN KE, NICHOLS DE, DELANNEY LE, IRWIN I, LANGSTON JW. 3,4-methylenedioxyethylamphetamine, a novel analogue of MDMA, produces long-lasting depletion of serotonin in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987, **137** : 265-268

RICAURTE GA, DELANNEY LE, IRWIN I, LANGSTON JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate : Importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988a, **446** : 165-168

RICAURTE GA, FORNO LS, WILSON MA, DELANNEY LE, IRWIN I et coll. (+/-)-3,4-Methylenedioxy-methamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *J Am Med Assoc* 1988b, **260** : 51-55

RICAURTE GA, DELANNEY LE, WIENER SG, IRWIN I, LANGSTON JW. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res* 1988c, **474** : 359-363

RICAURTE GA, MARTELLO AL, KATZ JL, MARTELLO MB. Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates : Neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 616-622

RUDNICK G, WALL SC. The molecular mechanism of « ecstasy » [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)] : Serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992, **89** : 1817-1821

RUDNICK G, WALL SC. Non-neurotoxic amphetamine derivatives release serotonin through serotonin transporters. *Mol Pharmacol* 1993, **43** : 271-276

SCALLET AC, LIPE GW, ALI SF, HOLSON RR, FRITH CH, SLIKKER W JR. Neuropathological evaluation by combined immunohistochemistry and degeneration-specific methods : Application to methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicol* 1988, **9** : 529-537

SCANZELLO CR, HATZIDIMITRIOU G, MARTELLO AL, KATZ JL, RICAURTE GA. Serotonergic recovery after (+/-) 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine injury : Observations in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **264** : 1484-1491

SCHMIDT CJ, WU L, LOVENBERG W. Methylenedioxymethamphetamine : a potentially neurotoxic amphetamine analogue. *Eur J Pharmacol* 1986, **124** : 175-178

SCHMIDT CJ, ABBATE GM, BLACK CK, TAYLOR VL. Selective 5-hydroxytryptamine₂ receptor antagonists protect against the neurotoxicity of methylenedioxymethamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990a, **255** : 478-483

SCHMIDT CJ, BLACK CK, ABBATE GM, TAYLOR VL. Chloral hydrate anesthesia antagonizes the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1990b, **191** : 213-216

SCHMIDT CJ, BLACK CK, ABBATE GM, TAYLOR VL. Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT₂ receptors. *Brain Res* 1990c, **529** : 85-90

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Reversal of the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by 5-HT uptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1990, **181** : 133-136

SCHMIDT CJ, BLACK CK, TAYLOR VL. L-DOPA potentiation of the serotonergic deficits due to a single administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine or methamphetamine to rats. *Eur J Pharmacol* 1991, **203** : 41-49

SCHMIDT CJ, FADAYEL GM, SULLIVAN CK, TAYLOR VL. 5-HT₂ receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function : Studies with MDL 100, 907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, **223** : 65-74

SLIKKER W JR, ALI SF, SCALLET AC, FRITH CH, NEWPORT GD, BAILEY JR. Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 448-457

SPANOS LJ, YAMAMOTO BK. Acute and subchronic effects of methylenedioxyamphetamine [(+/-)MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **32** : 835-840

SPANOS LJ, YAMAMOTO BK. Erratum : Acute and subchronic effects of methylenedioxyamphetamine [(+/-) MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat (*Pharmacol Biochem Behav* (1989) **32**, 835-840). *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **34** : 697

SPRAGUE JE, NICHOLS DE. Inhibition of MAO-B protects against MDMA-induced neurotoxicity in the striatum. *Psychopharmacol* 1995a, **118** : 357-359

SPRAGUE JE, NICHOLS DE. The monoamine oxidase-B inhibitor L-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced lipid peroxidation and long-term serotonergic deficits. *J Pharmacol Exp Ther* 1995b, **273** : 667-673

STEELE TD, NICHOLS DE, YIM GW. MDMA transiently alters biogenic amines and metabolites in mouse brain and heart. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **34** : 223-227

STEELE TD, BREWSTER WK, JOHNSON MP, NICHOLS DE, YIM GW. Assessment of the role of alpha-methylepine in the neurotoxicity of MDMA. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **38** : 345-351

STEELE TD, MCCANN UD, RICAURTE GA. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, « Ecstasy ») : Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994, **89** : 539-551

STONE DM, HANSON GR, GIBB JW. Differences in the central serotonergic effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA) in mice and rats. *Neuropharmacol* 1987, **26** : 1657-1661

STONE DM, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **247** : 79-87

STONE DM, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *Eur J Pharmacol Mol* 1989a, **172** : 93-97

STONE DM, HANSON GR, GIBB JW. In vitro reactivation of rat cortical tryptophan hydroxylase following in vivo inactivation by methylenedioxyamphetamine. *J Neurochem* 1989b, **53** : 572-581

WALL SC, GU H, RUDNICK G. Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultured cell lines : amphetamine specificity for inhibition and efflux. *Mol Pharmacol* 1995, **47** : 544-550

WICHEMS CH, HOLLINGSWORTH CK, BENNETT BA. Release of serotonin induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons : Further evidence for calcium-independent mechanisms of release. *Brain Res* 1995, **695** : 10-18

WILSON MA, MOLLIVER ME. Microglial response to degeneration of serotonergic axon terminals. *Glia* 1994, **11** : 18-34

WOTHERSPOON G, SAVERY D, PRIESTLEY JV, RATTRAY M. Repeated administration of MDMA down-regulates preprocholecystinin mRNA expression but not tyrosine hydroxylase mRNA expression in neurons of the rat substantia nigra. *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 25 : 34-40

ZHENG YW, LAVERTY R. Neurotoxic effects of MDMA in different strains of mice. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1993, 71 : 5-6

3

Mécanisme d'action : aspects cellulaires

La description des effets pharmacologiques de ce qui est dénommé « ecstasy » est rendue difficile en raison de la très grande diversité chimique des composants majeurs et mineurs qui peuvent être présents dans ce produit. En effet, le constituant le mieux connu est la MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine), mais le nom « d'ecstasy » est aussi donné à des préparations contenant divers produits physiologiquement actifs d'origine synthétique ou naturelle. Il peut s'agir de molécules telles que l'acide gamma-hydroxybutyrique, γ -OH, ou encore un mélange de produits d'origine végétale contenant de l'éphédrine, de la caféine et de la scopolamine. Ceci constitue une différence majeure avec des drogues, comme les opioïdes, dont l'axe d'action physiologique et pharmacologique est mieux déterminé. Dans l'édition des années 1980 d'un livre de référence en matière de pharmacologie, Godman et Gilman, l'amphétamine et les molécules, comme la MDA, la MDMA, sont regroupés avec le LSD, la mescaline, la phencyclidine et diverses molécules apparentées sous la rubrique « psychédéliques » avec les mentions « hallucinogènes », « psychotomimétiques », « psychotogènes ». Dans la dernière édition, les dérivés amphétaminiques sont rassemblés avec la cocaïne, la caféine et le khat sous l'intitulé « psychostimulants ». En fait, chacune de ces substances produit bien une excitation de l'activité mentale, mais avec de grandes différences ressenties par le sujet, selon la vitesse avec laquelle elle se produit, le degré d'activation atteint et sa durée.

Les données bibliographiques qui ont été analysées concernent la MDMA, considérée comme le constituant le plus fréquent et chef de file d'une grande famille de molécules dérivant de l'amphétamine par adjonction d'un hétérocyclique méthylène-dioxy.

Conditions expérimentales d'étude chez l'animal

Les études expérimentales ont été réalisées *in vitro* et *in vivo*, exceptionnellement sur des invertébrés, mais beaucoup plus généralement sur des vertébrés, en particulier des rongeurs, majoritairement le rat, moins fréquemment la

souris. Les expérimentations sur des primates non humains sont beaucoup plus rares, ce qui constitue une carence regrettable (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). En effet, les courbes de relation entre doses de MDMA et réponses déterminées en prenant comme index le pourcentage de déplétion en sérotonine présentent de grandes différences selon que les déterminations sont faites sur un primate non humain, singe écureuil, ou un rongeur, le rat (figure 3.1 A). D'autre part, l'étude comparative de l'évolution de ce taux après une intoxication de brève durée, deux administrations de 5 mg/kg/j pendant 4 jours de suite, montre elle aussi une différence extrême entre primates non-humains et rats (figure 3.1 B) (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). Ces très grands écarts, résultant peut-être de voies de métabolisation différentes entre rongeurs et primates, rendent compte d'une généralisation du processus neurotoxique chez ces derniers par suite d'une atteinte qui n'est plus limitée aux ramifications terminales et structures synaptiques, mais touche aussi les corps cellulaires, ce qui correspond à une plus grande sensibilité de réponse des primates. La pente extrêmement élevée de la courbe représentative de la relation entre doses de MDMA et déplétion de sérotonine (figure 3.1 A) témoigne d'une plus grande réactivité des systèmes sérotoninergiques des primates par rapport à ceux des rongeurs. Bien que ces essais n'aient été réalisés que sur des petits lots de 3 singes écureuil, la faible amplitude des écarts-types est en faveur d'une faible variabilité interindividuelle, au moins pour cette espèce de primates. Cette plus grande réactivité des systèmes sérotoninergiques chez le primate signifie que le passage à une dose létale pourra être atteint brutalement. Au total, ces données justifient la nécessité de valider, sur le primate, les nombreux résultats rapportant dans de multiples publications des résultats obtenus chez les rongeurs.

De manière générale, les doses employées chez les rongeurs se situent entre 5 et 20 mg, parfois 40 mg, par voie sous cutanée, en dose unique ou, très souvent, selon un schéma standard : administration répétée deux fois par jour pendant 4 jours. Cependant, une étude de toxicologie a été faite sur le rat en utilisant uniquement la voie orale, avec une prise unique allant de 20 à 320 mg/kg en montrant qu'une seule administration de 20 ou 40 mg/kg par voie orale produit une hyperactivité dont la durée, 8 à 10 heures, est supérieure à celle qui est observée pour les mêmes doses administrées par voie intrapéritonéale (De Souza et coll., 1997). Rappelons que l'ecstasy est prise oralement, un élément qui intervient dans la bonne réputation accordée à ce produit par ceux qui l'utilisent de préférence aux « drogues qui doivent être injectées ». Chez le singe, les dosages employés varient entre 2,5 et 5 mg, avec deux administrations par jour pendant quatre jours consécutifs (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). Ces différences de doses rapportées au poids corporel témoignent d'une sensibilité 4 à 8 fois plus grande pour les primates. Enfin, que ce soit chez les rongeurs ou les primates non humains, les répartitions dans le temps des administrations, même dans des traitements qualifiés de « chroniques », ne correspondent pas à une transposition de ce qui semble être le schéma le plus probable pour les usagers « récréationnels »

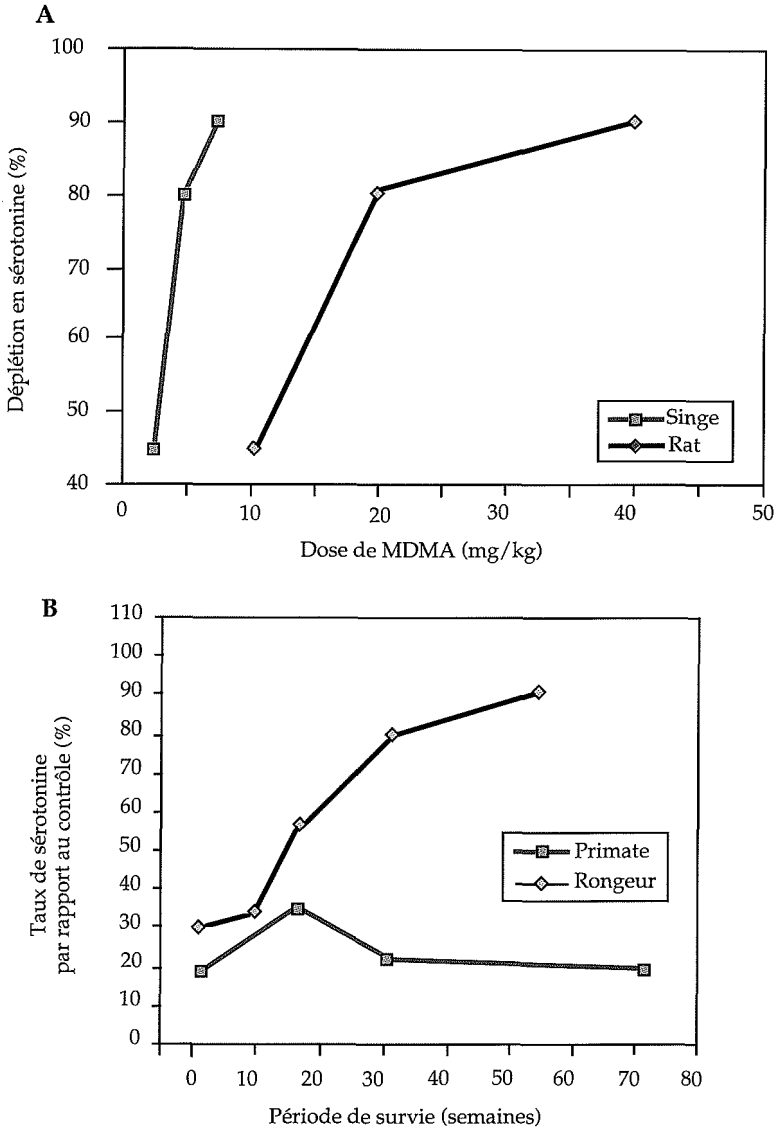


Figure 3.1 : Illustration des différences entre rongeurs et primates pour les réponses à l'administration de MDMA (d'après Ricaurte et McCann, 1992).

A. Relation entre dose administrée et taux de déplétion en sérotonine cérébrale
 B. Evolution des taux de sérotonine après un traitement unique. La divergence des évolutions démontre que l'atteinte des neurones sérotoninergiques est réversible chez les rongeurs, tandis qu'elle est irréversible chez les primates. Cette différence résulte du fait que les corps cellulaires sont détruits chez les seconds alors que l'atteinte est limitée aux ramifications terminales pour les premiers, ce qui permet une repousse de ces terminaisons, avec toutefois le risque d'une redistribution plus ou moins anarchique.

avec une ou plusieurs prises en une soirée, une pause d'une semaine et une répétition au long cours.

Les techniques employées pour réaliser ces investigations physiologiques et pharmacologiques vont d'études *in vitro* sur synaptosomes ou tranches de tissu cérébral, à des déterminations en conditions *in vivo* de taux cérébral en monoamines, sérotonine, le plus souvent, mais aussi dopamine et noradrénaline, en utilisant des techniques de microdialyse ou encore des enregistrements électrophysiologiques de l'activité neuronale. Certaines investigations ont porté sur des modifications d'activité endocrinienne, ainsi que, plus rarement, sur des réponses du système nerveux végétatif.

Cibles de la MDMA

L'analyse de l'ensemble des publications met en évidence que la cible primaire de la MDMA et de ses homologues est constituée par les neurones sérotoninergiques, cible commune aux hallucinogènes dérivant de la tryptamine (N,N-diméthyltryptamine), des ergolines (LSD), des phényléthylamines et phénylisopropylamine (mescaline, 1-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl) 2-aminopropane (DOM), MDMA et analogues) (Sanders-Bush et Breeding, 1991 ; Leonhardt et coll., 1992 ; Weinstein et coll., 1994).

Les neurones sérotoninergiques font partie de ce qu'on appelle, d'habitude, les voies et systèmes de modulation, ensemble complémentaire des multiples voies et systèmes de commande ou d'exécution, dans une vision un peu excessivement dichotomique, mais commode, de l'organisation du système nerveux central. Le premier ensemble (voies et systèmes de modulation) est formé à partir de populations d'un petit nombre de neurones, dont les corps cellulaires sont rassemblés dans des noyaux, tels que le locus cœruleus pour la plus grande partie des neurones noradrénergiques, la substantia nigra (et aire ventrotégmentale chez les rongeurs) pour les neurones dopaminergiques à l'origine de voies longues, les divers noyaux du raphé pour les voies sérotoninergiques. Tous ces neurones sont caractérisés par un très grand degré de ramification des axones, dont les multiples branches s'achèvent dans un nombre très important de structures cibles, aussi bien dans des structures sous-corticales que dans les diverses aires corticales. Ces ramifications axoniques ne donnent pas des synapses sous la forme d'un bouton terminal, mais comportent des séries de varicosités qui établissent des successions de contacts synaptiques. Ce mode d'organisation se caractérise par une concentration des corps cellulaires, une grande dissémination des zones innervées, et donc une faible précision dans la diffusion des messages.

L'organisation du second ensemble (voies et systèmes de commandes ou d'exécution) est caractérisée par une multiplicité des populations neuronales, des axones faiblement ramifiés donnant des bouquets de terminaisons rassemblées de manière plus focale, plus topique avec une identification beaucoup

plus précise des cibles et l'utilisation de neurotransmetteurs en relation avec des récepteurs, donnant un délai de réponse plus bref. De ce fait, cet ensemble assure un transfert d'information avec une grande précision dans l'espace et le temps. Les voies de modulation vont intervenir en jouant sur des aspects quantitatifs, ainsi qu'en fournissant une tonalité qualitative générale sur ces transferts. Pour achever cette description rapide, il faut mentionner que ces systèmes de modulation sont impliqués dans des processus généraux, comme des mécanismes de renforcement positifs dans le cas du système dopaminergique, en particulier. Enfin, on peut considérer que le système noradrénergique correspond à la forme la plus extrême d'un système de neuromodulation : population neuronale très limitée et rassemblée, extension maximale du réseau de ramifications axoniques et cibles terminales représentées par l'ensemble des aires corticales et structures sous-corticales. Le système sérotoninergique comprend des populations neuronales séparées en plusieurs noyaux avec des cibles plus limitées pour chaque groupe. C'est pourquoi, les fonctions attribuables à ces divers ensembles sont mieux définissables, tout particulièrement pour les voies sérotoninergiques à direction spinale.

La MDMA provoque, d'abord, un accroissement du taux de sérotonine libre dans le milieu extracellulaire, de l'ordre de 30 à 64 % dans des régions de l'encéphale, telles que le cortex frontal (Romano et coll., 1994). Cet effet est observé également au niveau des noyaux sérotoninergiques du raphé dorsal (Sprouse et coll., 1990). Cette libération se produit aussi au niveau de territoires recevant une innervation sérotoninergique, comme le striatum, l'hippocampe et l'hypothalamus, avec un délai de 30 à 120 minutes après l'injection. Cet accroissement du taux de sérotonine libre est transitoire. Il est suivi d'une baisse persistante d'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme à l'origine de la formation de sérotonine, et d'un ralentissement du turnover de la sérotonine contenue dans les neurones cérébraux. On observe ensuite une diminution du taux de sérotonine (Schmidt et Taylor, 1987, 1988 ; Johnson et coll., 1988a, 1988b, 1992 ; Romano et coll., 1994 ; McGarvey et coll., 1995a ; Zheng et coll., 1997). Cet effet s'établit au bout de trois heures et peut persister 14 jours après l'injection d'une dose unique de 10 mg/kg de MDA. Une étude a comparé les libérations de sérotonine dans le cortex frontal et dans l'hippocampe, en réponse à une stimulation électrique du noyau dorsal du raphé, deux semaines après traitement avec de la MDMA à raison de 20 mg/kg, deux fois par jour pendant quatre jours. Ce traitement induit une diminution des deux tiers de la quantité de sérotonine libérée dans le cortex frontal alors qu'il n'y a pas de changement significatif au niveau de l'hippocampe (Gartside et coll., 1996).

La comparaison des effets des isomères optiques de la MDMA et de ses métabolites hydroxylés, produits par oxydation sous l'influence d'une isoforme de cytochrome oxydase P2D, suggère fortement que la déplétion sérotoninergique serait due non pas à la MDMA elle-même, mais aux formes hydroxylées, DHMA, THMA (Chu et coll., 1996). De même, il a été montré

chez le rat que la métabolisation de la MDMA conduit à une forme oxydée et conjuguée avec du glutathion, la 2,5-bis (glutathion S-yl)- α -méthyldopamine qui possède une forte capacité à provoquer une déplétion sélective en sérotonine, tout en reproduisant un syndrome sérotoninergique : hyperactivité, agressivité, piétinement des pattes antérieures, posture particulière de la queue, écartement des pattes postérieures entraînant une posture affaissée, salivation profuse. Ce syndrome est tout à fait comparable à celui obtenu avec la MDA et la MDMA (Miller et coll., 1997).

La capacité de la MDMA à libérer la sérotonine à partir des réserves granulaires et non-granulaires des varicosités (Zaczek et coll., 1990) paraît liée à une interaction avec les processus de recapture de la sérotonine par les ramifications terminales des axones sérotoninergiques. Il ne s'agit pas d'un mécanisme calcium-dépendant (Finnegan et coll., 1993). La question d'une compétition avec la sérotonine pour le transporteur membranaire est discutée puisque des auteurs rapportent que la MDMA ne s'accumule pas dans les synaptosomes (Wang et coll., 1987), alors que cette possibilité est mentionnée par d'autres (Zaczek et coll., 1990). L'hypothèse la plus probable paraît être celle d'une interaction avec le transporteur, entraînant un processus d'inversion de son fonctionnement qui conduit à un mouvement de sortie de la sérotonine (Hekmatpanah et Peroutka, 1990). La libération de sérotonine par la MDMA pourrait alors résulter d'un mécanisme analogue à celui qui vient d'être mis en avant pour expliquer celle de la dopamine sous l'action de l'amphétamine, puisqu'il a été montré que la MDA s'accumule dans les synaptosomes de la même manière que l'amphétamine, peut-être en se combinant avec des molécules comme l'acide N-acétylaspartique et N-acétylaspartylglutamique (Zaczek et coll., 1990). Une expérimentation réalisée sur un neurone dopaminergique géant d'un invertébré, la planorbe, ou sur des cellules isolées provenant de la lignée PC12, fait intervenir un processus biphasique pour expliquer la libération rapide de dopamine au niveau extracellulaire sous l'action de l'amphétamine. Dans un premier temps, l'amphétamine passe dans le milieu cytoplasmique par mise en jeu de transporteurs de la membrane plasmique, puis provoque le transfert de la dopamine vers le cytoplasme à partir des réserves vésiculaires. Dans un deuxième temps, l'accroissement de concentration de dopamine libre intracytoplasmique provoque une inversion du sens de fonctionnement des transporteurs de la membrane cytoplasmique avec sortie de dopamine dans le milieu extracellulaire sans relation avec l'activité des neurones dopaminergiques (Sulzer et coll., 1995). Ceci aura deux conséquences :

- l'accroissement de concentration de dopamine dans le cytoplasme représente une fourniture de substrat pour des processus d'oxydation conduisant à un stress oxydatif ;
- la réduction du taux de dopamine intravésiculaire diminue la quantité de dopamine qui sera libérée selon un processus d'exocytose calcium-dépendant en réponse à l'arrivée de signaux neuronaux.

Il a été aussi démontré que la MDMA provoque une libération de dopamine et de noradrénaline à partir des neurones dopaminergiques et noradrénergiques. Ces effets ne sont pas calcium-dépendant (Zaczek et coll., 1990) et sont bloqués par des inhibiteurs de recapture de ces médiateurs (Fitzgerald et Reid, 1990, 1994 ; Johnson et coll., 1991a) et par des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT₂ (Johnson et coll., 1994). À nouveau, la forme oxydée et conjuguée avec du glutathion de la MDMA, la 2,5-bis (glutathion S-yl)- α -méthyldopamine, se révèle active avec la capacité d'induire une libération de dopamine et de noradrénaline.

La libération de sérotonine et de dopamine par la MDMA, selon un processus en cascade impliquant d'abord la libération de sérotonine après 20 minutes puis, dans un délai de 120 minutes, celle de dopamine, a été prise en considération pour expliquer ses effets (Schechter, 1988). La libération de dopamine pourrait résulter d'un processus de facilitation, dû à l'action de la sérotonine sur divers types de récepteurs sérotoninergiques (Benloucif et coll., 1993). D'autres déterminations montrent que la libération de dopamine débute 40 minutes après injection sous-cutanée de 20 mg/kg de MDMA (Palfreyman et coll., 1993). La comparaison des accroissements de taux de dopamine dans le striatum permet de classer plusieurs dérivés dans l'ordre suivant, la MDA étant le plus actif : MDA > MDMA > MDEA > MBDB (Nash et Nichols, 1991). L'hypothèse d'une libération de dopamine par interaction entre son transporteur et la MDMA (Nash et Brodtkin, 1991) n'est pas compatible avec les résultats montrant que cette libération et l'augmentation de synthèse qui l'accompagnent résultent de l'activation de récepteurs de type 5HT₂ (Nash, 1990 ; Schmidt et coll., 1992 et 1994 ; Palfreyman et coll., 1993). Enfin, cette libération ne ferait pas intervenir le glutamate, bien qu'il soit rapporté que la MDMA provoque un accroissement du taux striatal de ce médiateur (Finnegan et Taraska, 1996).

Comme le blocage des récepteurs dopaminergiques, en particulier des récepteurs D₂, ne prévient pas la diminution d'activité de la tryptophane hydroxylase, celle-ci ne peut être attribuée à une interaction entre dopamine et récepteurs dopaminergiques pouvant être présents sur les neurones sérotoninergiques (Johnson et coll., 1988b).

Réponses physiologiques au niveau central et périphérique

Les études sur les effets physiologiques de la MDMA, effectuées au niveau du système nerveux central, comprennent des expérimentations électrophysiologiques et des recherches sur les effets endocriniens. Outre les données sur les perturbations des grandes régulations, comme celle de la prise d'aliments, en relation avec les capacités anorexigènes des dérivés amphétaminiques ou de

molécule comme la fenfluramine, il est important de prendre en compte celles qui portent sur les perturbations de la régulation thermique. En effet, toutes les observations sur les conséquences physiologiques de l'utilisation de MDMA et produits apparentés, chez l'être humain, insistent sur l'hyperthermie qui entraîne une déshydratation, de nombreuses perturbations organiques nerveuses et peut causer la mort dans les heures qui suivent l'absorption. Cette réaction d'hyperthermie résulte très probablement de la mise en jeu de plusieurs facteurs périphériques et centraux. Le fait que le dantrolène agisse efficacement pour bloquer certaines réponses d'hyperthermie représente un argument majeur en faveur d'une hyperthermie d'origine périphérique, liée à un découplage entre commande neuro-musculaire, activation des fibres contractiles et production de chaleur par la chaîne respiratoire mitochondriale. Mais on ne peut ignorer l'intervention de mécanismes centraux. Ces derniers sont en relation avec l'effet sérotoninergique de la MDMA, car ils sont bloqués par des antagonistes agissant sélectivement sur les récepteurs 5-HT₂ (Schmidt et coll., 1990). Dans tous les cas, l'hyperactivité induite expérimentalement par la MDMA va renforcer cette réponse d'hyperthermie. Cette dernière, ainsi que le syndrome sérotoninergique, représente le facteur principal de mortalité chez le rongeur (De Souza et coll., 1997). Enfin, la réponse d'hyperthermie paraît dépendre de la maturation du système nerveux central. En effet, un traitement avec des doses de 20 et 40 mg/kg ne provoque pas de perturbation significative de la température rectale chez des rats de 10 jours exposés à des températures ambiantes de 25 et 33 °C. Au contraire, les rats ayant 40 ou 70 jours vont présenter des réponses d'hyperthermie s'ils sont exposés à une température ambiante de 25 ou de 33 °C. En même temps, il a été observé que ce n'est que chez ces rats âgés de 40 et 70 jours et pour ces températures ambiantes que la MDMA provoque une baisse du taux de sérotonine (figure 3.2). Par contre, si la température ambiante est de 10°C, la MDMA induit une légère baisse de température corporelle sans baisse significative du taux de sérotonine (Broening et coll., 1995). Il faut aussi tenir compte d'une interaction entre MDMA et systèmes dopaminergiques dont les perturbations entraînent une plus grande sensibilité à l'exposition à la chaleur par perte des capacités de thermorégulation (Canini et Bourdon, 1998). Ces résultats suggèrent que la MDMA provoque directement ou indirectement une perte de capacité d'adaptation de la fonction de thermorégulation avec induction d'une hypothermie si la température ambiante est basse et d'une hyperthermie si celle-ci est élevée. Outre le fait que ces hyperthermies sont à l'origine d'accidents immédiats, il faut souligner la relation entre hyperthermie et effet toxique sur les systèmes sérotoninergiques.

Les enregistrements électrophysiologiques rendent compte des modifications de l'activité unitaire de neurones dans un nombre limité de structures : le striatum avec une prédominance pour le noyau accumbens ou striatum ventral, la substantia nigra et l'aire tegmentale ventrale, les noyaux du raphé, puis le cortex frontal, l'hippocampe, le locus coeruleus.

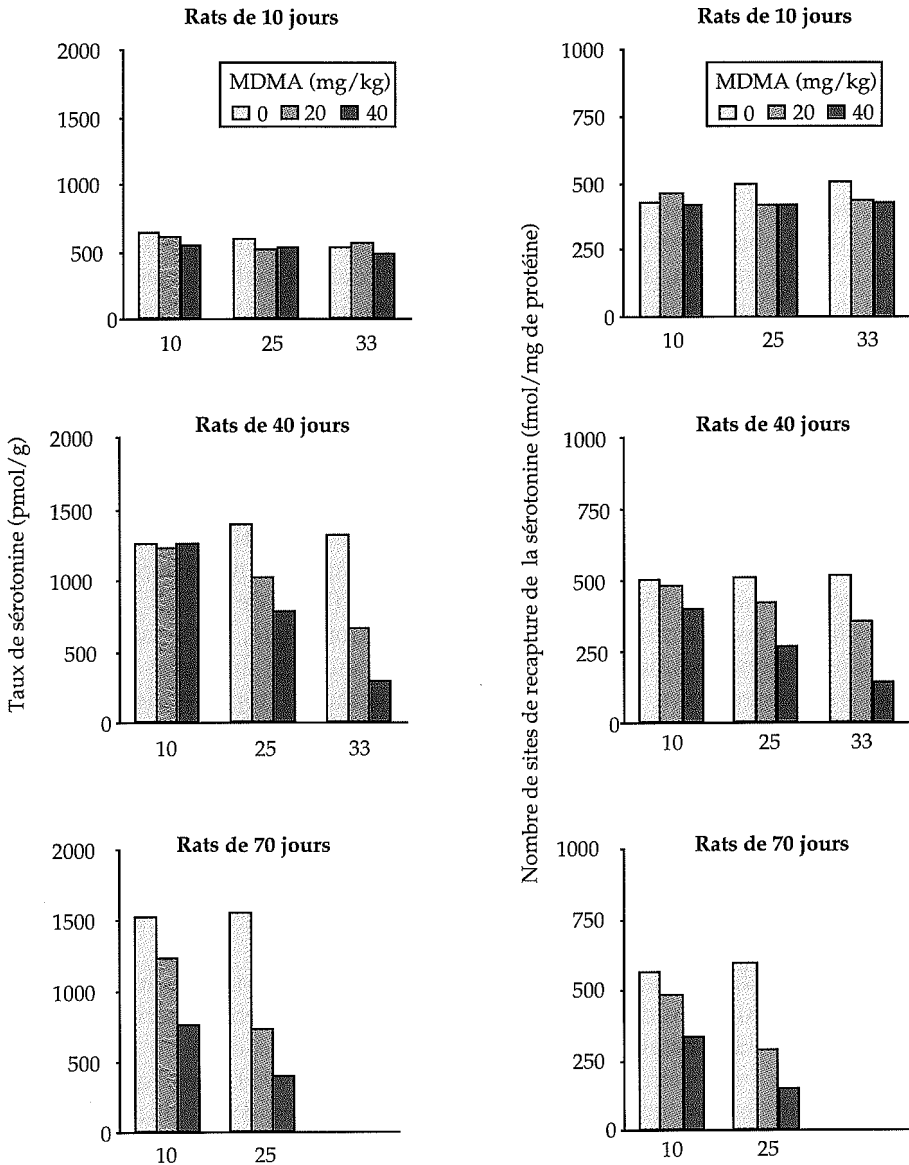


Figure 3.2 : Différences d'effets neurotoxiques de la MDMA sur le système sérotoninergique en fonction de la température ambiante et de l'âge (d'après Broening et coll., 1995).

Variation du taux de sérotonine mesurée au niveau du cortex frontal ; variation du nombre de sites de recapture de la sérotonine pris comme indice de la destruction des terminaisons synaptiques.

Les enregistrements électrophysiologiques, réalisés au niveau du noyau dorsal et médian du raphé, montrent que l'injection intraveineuse de MDMA provoque une dépression de la fréquence de formation des potentiels d'action. Celle-ci est obtenue avec des doses différentes, ce qui permet de différencier les neurones en fonction de leur sensibilité, forte ou faible, à la MDMA. Tous les neurones enregistrés dans le raphé médian et une partie de ceux enregistrés dans le raphé dorsal sont très sensibles. La diminution de moitié de leur activité est obtenue avec une dose moyenne de $86 \pm 34 \mu\text{g/kg}$ pour les neurones du raphé médian, de $128 \pm 25 \mu\text{g/kg}$ pour ceux du raphé dorsal. Il faut une dose de $1830 \pm 425 \mu\text{g/kg}$ pour diminuer, de moitié, l'activité des autres neurones du raphé dorsal (Piercey et coll., 1990). Ces résultats paraissent facilement explicables par un processus de régulation en rétroaction, sachant que la MDMA provoque une libération locale de sérotonine qui va activer des autorécepteurs ayant une localisation somatodendritique. Il serait très intéressant de caractériser plus précisément ces neurones sensibles, si ces disparités étaient retrouvées chez le primate. En effet, il est très probable que ces doses d' ED_{50} sont obtenues lors de l'absorption humaine de MDMA. La libération de sérotonine et la diminution d'activité sont amplifiées après administration de tryptophane, le précurseur de la sérotonine (Sprouse et coll., 1990). En opposition avec ces résultats obtenus en condition aiguë, il n'a pas été trouvé de changement significatifs de l'activité des neurones du raphé dorsal dans une expérimentation comportant l'administration répétée de MDMA : 20 mg/kg deux fois par jour durant quatre jours par voie sous-cutanée, puis réalisation de l'enregistrement des neurones après un délai de deux semaines (Gartside et coll., 1996). Ces résultats sont à rapprocher de dosages ne montrant aucune différence en taux de sérotonine, ainsi que de dopamine et noradrénaline dans l'hippocampe, le striatum et le cortex de rats, une semaine après une injection sous-cutanée de 7,5 à 15 mg/kg de MDMA (Yilmaz et coll., 1995).

Il existe des divergences concernant l'effet de la MDMA sur les neurones dopaminergiques. Aucun changement d'activité n'a été observé pour les neurones de la substantia nigra après injection d'une dose de 3 mg/kg de MDMA par voie intraveineuse (Piercey et coll., 1990), alors que d'autres auteurs ont observé une diminution d'activité (Kelland et coll., 1989). Au niveau de l'aire ventrotégmentale du rat, des injections intraveineuses en doses cumulatives de MDMA provoquent une diminution très significative de l'activité de la majorité (23/29) des cellules enregistrées, cependant qu'une minorité (6/29) des cellules enregistrées ne répond pas, ou seulement par une diminution d'activité inférieure à 30 % (Gifford et coll., 1996). Cette inhibition est obtenue avec le mélange racémique ou avec l'isomère optique (+) de la MDMA. Cette inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques est attribuable à des mécanismes différents, selon qu'il s'agit de neurones localisés dans la substance noire ou dans l'aire ventrotégmentale. Un traitement systémique avec de la MDMA induit une activation des voies dopaminergiques,

résultat objectivé par un accroissement considérable de libération de dopamine au niveau striatal. Cet effet est attribué à une action permissive de récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. Le blocage de ces récepteurs se traduit par une diminution d'activité unitaire des neurones dopaminergiques, surtout de ceux qui sont localisés dans la substance noire par comparaison avec les neurones dopaminergiques de l'aire ventrotégmentale (Gifford et coll., 1996 ; Palfreyman et coll., 1993 ; Schmidt et coll., 1993, 1994).

Les neurones noradrénergiques, localisés dans le locus coeruleus, sont très sensibles à l'action de la MDMA. Leur activité est réduite de moitié par une dose moyenne de 640 µg/kg, i.v., dose qui semble pouvoir être obtenue lors de prise orale de MDMA.

Au niveau de deux territoires cibles, le striatum et le cortex frontal, la MDMA provoque aussi une inhibition des neurones enregistrés. Pour le striatum, toutes les observations ont été faites après activation des neurones par du glutamate et application ionophorétique de MDMA (White et coll., 1994, 1995 ; Obradovic et coll., 1996), à l'exception d'une expérimentation reposant sur l'enregistrement de l'activité de type électroencéphalographique (Dimpfel et coll., 1989). L'analyse pharmacologique permet de conclure que l'inhibition induite par la MDMA est bloquée par des antagonistes de récepteurs sérotoninergiques et amoindrie si les neurones dopaminergiques ont été lésés préalablement, traitement qui est sans effet sur l'action inhibitrice de sérotonine (Obradovic et coll., 1996). Ainsi, l'action inhibitrice de la MDMA nécessiterait la libération conjointe de sérotonine et de dopamine, un effet observé dans le noyau accumbens (White et coll., 1994). Ceci semble cohérent avec l'observation d'une sensibilisation aux effets de la MDMA lorsque l'expérimentation est faite sur des rats après une période d'autoadministration de cocaïne (White et coll., 1995). La situation est différente pour les neurones du cortex préfrontal, car l'effet inhibiteur de la MDMA est aboli uniquement par un traitement avec la p-chlorophénylalanine qui inhibe la biosynthèse de sérotonine, et non par l'α-méthyl paratyrosine qui inhibe celle de dopamine (Pan et Wang, 1991a, 1991b).

Une étude électrophysiologique avec la méthode du *patch-clamp* a été réalisée sur culture de cellule d'hippocampe de rat. Son intérêt est de montrer que la MDMA pourrait agir sur l'activité neuronale par d'autres voies qu'une libération de sérotonine et de dopamine. La MDMA provoque la fermeture de canaux K⁺, avec une action complexe selon la nature des synapses, en favorisant un accroissement d'excitabilité en faveur des synapses excitatrices pour lesquelles la libération de médiateur est accrue (Premkumar et Ahern, 1995).

L'action de la MDMA porte aussi sur les fonctions endocriniennes de l'hypothalamus en raison du contrôle exercé par des voies et des récepteurs sérotoninergiques (Fuller, 1990), avec un accroissement de sécrétion de corticostérone et de prolactine (Poland, 1990 ; McGarvey et coll., 1995a, 1995b). Cette action est bloquée par un antagoniste de récepteurs aux acides aminés excitateurs de type NMDA (McGarvey et coll., 1995b). Enfin, on peut

s'interroger sur une action de la MDMA sur les taux circulants de mélatonine, puisque sa libération semble être sous contrôle sérotoninergique dans la mesure où l'administration de libérateurs de sérotonine ou de tryptophane entraîne un accroissement du taux circulant de mélatonine, de manière dose dépendante (Huether et coll., 1993).

La MDMA agit comme l'amphétamine au niveau des régulations exercées par le système végétatif périphérique. Elle produit un effet sympathomimétique avec accroissement du rythme cardiaque et élévation de la tension artérielle, conséquences d'actions au niveau cardiaque et artériel en réponse à une libération de noradrénaline (Fitzgerald et Reid, 1990, 1994).

Aspects pharmacocinétiques

Chez le rat, il s'établit un équilibre en 30 minutes entre compartiment plasmatique et cérébral pour la MDMA (Chu et coll., 1996). La demi-vie de la (+)MDMA est de $73,8 \pm 2,5$ minutes, contre $100,7 \pm 8,7$ minutes pour la (-)MDMA. La transformation de la MDMA est dépendante de l'isomérisation optique (Fitzgerald et coll., 1990 ; Hegadoren et coll., 1995). La métabolisation de la MDMA en MDA ne représente que 10 % de l'élimination totale (Cho et coll., 1990, 1993), mais la quantité formée est trois fois plus importante si c'est la forme (+) de la MDMA qui est administrée aux rats (Cho et coll., 1990). L'importance de cette déméthylation n'est pas modifiée par induction enzymatique due aux barbituriques. Dans des essais *in vitro*, il y a formation principalement de DHMA (dihydroxyméthamphétamine) en quantité dix fois supérieure aux autres produits de métabolisme : MDA (méthylénedioxyamphétamine), MPA (méthylénedioxyphénylacétone) et OH-MDMA (hydroxyméthylène-dioxyamphétamine) (Cho et coll., 1990). En condition *in vitro*, dans une préparation de microsomes cérébraux, la MDMA et son dérivé déméthylé, la MDA, sont transformés par une réaction de déméthylation en dérivé de type catécholamine, respectivement dihydroxyméthamphétamine et dihydroxyamphétamine sous l'action de diverses isoformes de cytochrome P450 et d'un processus de peroxydation avec un composé apportant des ions OH (Lin et coll., 1992). En condition *in vivo*, le traitement de rats avec des doses de 20 mg/kg de MDMA a abouti à la formation de dérivés neurotoxiques, 2,4,5-trihydroxyméthamphétamine et 2,4,5-trihydroxyamphétamine, comparables à la 6-hydroxydopamine qui est couramment employée pour provoquer des lésions expérimentales des voies dopaminergiques (Lim et Foltz, 1991).

Une autre étude montre que la pharmacocinétique est dépendante du sexe des rats de souche Sprague-Dawley. Les concentrations de MDA dans le cerveau sont deux à trois fois supérieures chez les mâles par rapport aux femelles, mesures faites 3 heures après injection de 5 à 40mg/kg par voie sous-cutanée, alors que les différences ne sont pas significatives en ce qui concerne les

concentrations de MDMA (Chu et coll., 1996). Cette étude met aussi en évidence l'importance de l'action d'une isoforme, CYP2D, de cytochrome oxydase. L'absence de cette isoforme chez les femelles de la souche Dark Agouti entraîne un accroissement considérable des concentrations plasmatique et cérébrale de MDMA, surtout après administration de faibles doses de 5 et 10 mg/kg par voie sous-cutanée, ceci par comparaison avec les concentrations déterminées chez des rats mâles ou femelles de souche Sprague-Dawley. Cependant, les taux de déplétion cérébrale en sérotonine sont plus faibles pour les rates Dark Agouti par rapport aux Sprague-Dawley. Cette discordance signifie que, au moins chez les rongeurs, l'action toxique sur les neurones sérotoninergiques n'est pas seulement imputable à la MDMA et à la MDA, mais aussi à leurs dérivés de métabolisation tels que la 3,4-dihydroxyméthamphétamine (DHMA) et la 6-hydroxy 3,4-méthylènedioxy-métamphétamine (6 OH-MDMA). Ces résultats de Chu et coll. (1996) soulignent l'importance de facteurs métaboliques dans l'action neurotoxique de la MDMA. La formation de dérivés de conjugaison avec le glutathion, 5-(glutathion-S-yl)- α -métyldopamine, 5-(cystéine-S-yl)- α -métyldopamine, 5-(N-acétyl-L-cystéine-S-yl)- α -métyldopamine pourrait aussi contribuer aux effets toxiques à long terme de la MDMA (Miller et coll., 1995, 1996).

Les données de pharmacocinétique de la MDMA chez les primates non humains incitent à relativiser la signification des résultats précédents. En effet, les amphétamines sont métabolisées par déamination de la chaîne latérale chez les primates, alors que c'est par hydroxylation du cycle aromatique chez les rongeurs (Ricarte et McCann, 1992). Par analogie, on peut douter de la validité d'une transposition aux primates des études de pharmacocinétique de la MDMA réalisées chez le rongeur. Enfin, des variations individuelles dans l'équipement enzymatique et, par conséquent, dans les possibilités de métabolisation de la MDMA, sont susceptibles de rendre compte des variations de sensibilité aux effets de cette substance à l'état pur.

Conséquences neurotoxiques

La MDMA produit une altération des voies sérotoninergiques chez les rongeurs, comme chez les primates. Mais, cette atteinte est limitée aux terminaisons axoniques chez les rongeurs, alors qu'elle s'étend aux corps cellulaires chez les primates (Ricarte, 1989 ; Ricarte et McCann, 1992). En l'absence, chez le singe, de preuves formelles fournies par une comparaison du nombre des corps cellulaires sérotoninergiques présents dans les noyaux du raphé d'animaux ayant reçu ou non de la MDMA, le fait que les taux de sérotonine cérébrale (figure 3.1 B), de son métabolite et du nombre de sites de recapture de sérotonine demeurent à un niveau très bas même 72 semaines après le traitement (deux injections ou prises orales quotidiennes de 5 mg/kg de

MDMA, répétées quatre jours de suite) suggère très fortement qu'il y a eu une lésion irréversible des neurones sérotoninergiques. Ces baisses sont plus particulièrement observées au niveau de l'hippocampe, du cortex frontal, du striatum et dans la partie ponto-bulbaire (Kleven et coll., 1989). Par *PET Scan* (*Positron Emission Tomography*), Scheffel et coll. (1998) ont montré chez le babouin vivant que 9 et 13 mois après l'administration de MDMA, la « récupération » en transporteurs de la sérotonine (5-HTT) variait suivant la région cérébrale : une augmentation de la densité des récepteurs dans la région de l'hypothalamus, et une diminution persistante dans le néocortex. Ces études sont en bonne corrélation avec les concentrations en marqueurs 5-HT relevées après sacrifice de l'animal.

Les observations histologiques, reposant sur la révélation immunohistologique des axones contenant de la sérotonine 18 mois après le traitement avec de la MDMA, montrent que parallèlement à une disparition très marquée au niveau des territoires cibles les plus éloignés comme le cortex frontal, il y a une réinnervation plus dense que chez les animaux témoins dans des structures plus proches des corps cellulaires. Les implications de ces réinnervations excédentaires dans des structures en relation avec des régulations endocriniennes et végétatives comme l'hypothalamus ou avec les comportements affectifs et cognitifs comme l'amygdale sont encore inconnues (Fischer et coll., 1995).

L'hypothèse d'une action neurotoxique chez les rongeurs résultant de la libération de sérotonine est discutée puisque les deux isomères optiques induisent une libération de sérotonine qui n'est pas significativement différente, alors que seule la forme (+) et non (-) produit un effet neurotoxique (Schmidt, 1989). Mais cet effet neurotoxique est prévenu par divers dérivés de la benzypipérazine, molécules qui sont considérées comme des inhibiteurs peu actifs des mécanismes de la recapture de la sérotonine (Hashimoto, 1993 ; Hashimoto et Goromaru, 1990, 1992a, 1992b ; Hashimoto et coll., 1992a, 1992b). Ces résultats suggèrent que l'action protectrice de ces dérivés résulte d'un mécanisme différent de celui d'une simple inhibition de la recapture de sérotonine (Hashimoto, 1993). La recharge des neurones sérotoninergiques par administration du précurseur, le tryptophane, diminue l'effet neurotoxique, suggérant ainsi une relation entre déplétion et lésion des terminaisons (Sprague et coll., 1994, 1996).

Une autre relation importante est celle qui associe les libérations de sérotonine et de dopamine (Johnson et Nichols, 1989 ; Johnson et coll., 1991a, b). L'effet neurotoxique est bloqué par lésion bilatérale des neurones dopaminergiques avec de la 6-hydroxy-dopamine, par blocage de la synthèse de dopamine par l' α -méthyl-parityrosine ou encore par déplétion avec la réserpine (Schmidt et coll., 1990). Une libération de dopamine peut aussi être empêchée par traitement avec un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, traitement bloquant aussi l'action neurotoxique de la MDMA (Johnson et coll., 1992 ; Nash, 1990 ; Schmidt et coll., 1990, 1991).

L'action neurotoxique implique aussi une participation du glutamate, provoquant une activation des neurones (Nash et Yamamoto, 1992), dans la mesure où celle-ci est bloquée par des antagonistes des récepteurs aux acides aminés de type NMDA, comme le dextrorphan (Finnegan et coll., 1989) ou la dizocilpine (Snape et coll., 1994). Elle est aussi bloquée par une molécule, le chlorméthiazole, qui agirait en accroissant l'activité du GABA, médiateur inhibiteur (Green et coll., 1992).

Au niveau cellulaire, l'action neurotoxique serait due à la formation de radicaux libres, par suite de la dégradation de métabolites de la MDMA à structure catéchol ou quinone (Colado et coll., 1997b). La validité de cette hypothèse est renforcée par le fait que des souris transgéniques, exprimant la superoxyde dismutase humaine (CuZnSOD) au niveau intracellulaire, sont très significativement protégée contre les effets toxiques de la MDMA et de la MDA. Cette étude laisse aussi apparaître une plus forte résistance des femelles par rapport aux mâles, rapprochant sans plus d'analyse que ce fait est cohérent avec une meilleure résistance vis-à-vis d'autres pathologies neurodégénératives impliquant des processus de type oxydatifs (Cadet et coll., 1994). L'action neurotoxique ne passerait pas par la mise en jeu de monoxyde d'azote, une molécule communément impliquée dans les processus de cytotoxicité (Taraska et Finnegan, 1997).

La comparaison des effets de traitements avec de la MDMA administrés à des rats de 10, 40 et 70 jours, montre que la diminution du taux de sérotonine ou des sites de recapture de cette amine ne devient significative que pour les animaux de 40 et 70 jours (figure 3.2). On retrouve la relation complexe entre développement postnatal, sensibilité aux effets sur l'homéostasie thermique et neurotoxicité de cette molécule (Broening et coll., 1995). Ce genre de résultat ne peut pas être extrapolé aux primates, puisque la maturation du système nerveux et, en particulier, celle du système sérotoninergique se fait avec une chronologie différente. Pour la même raison, le fait qu'un traitement avec de la MDMA sur une rate en cours de gestation n'entraîne pas de conséquences pour les ratons nouveau-nés (Colado et coll., 1997a) ne peut apporter d'informations sur les conséquences d'ingestion de MDMA par une femme enceinte.

En conclusion, la revue de la littérature sur les effets cellulaires, physiologiques, pharmacologiques et neurotoxiques de la MDMA et de ses analogues, apporte des informations sur les cibles sérotoninergiques et dopaminergiques, sur les mécanismes qui établissent l'interaction entre MDMA et système de transport transmembranaire mis en jeu dans la recapture, puis la récupération vésiculaire de sérotonine et de dopamine. Les effets d'excitation consécutifs à la prise de MDMA sont explicables par cette action sur deux cibles. Les études comportementales ont permis d'identifier un effet d'excitation en relation avec une action sérotoninergique (Rempel et coll., 1993), ainsi que par une action sur les systèmes dopaminergiques présents dans le noyau accumbens

(Callaway et Geyer, 1992). L'action sérotoninergique pourrait intervenir pour apporter aux effets excitants de la MDMA les tonalités désinhibitrices et euphorisantes rapportées dans les études cliniques. Les études électrophysiologiques, cohérentes avec les autres données, souffrent néanmoins d'un déficit de connaissances sur les situations physiologiques et psychophysiologiques dans lesquelles interviennent ces ensembles de neurones sérotoninergiques en relation avec les voies dopaminergiques issues de l'aire ventrotégmentale et de la substance noire. Elles gagneraient à être complétées par l'observation des changements d'activité au cours de traitements chroniques par la MDMA, par la recherche de relations avec des comportements ou des situations, mettant en jeu l'activité de territoires cibles comme le cortex frontal et le striatum. D'une façon générale, il est frappant de constater que les protocoles d'administration de MDMA sont très peu variés et ne peuvent pas rendre compte des variations de sensibilité qui pourraient être étudiées par une administration séquentielle, avec des intervalles de temps supérieurs à la demi-journée. Si les conditions dans lesquelles se produisent l'hyperthermie ont fait l'objet de plusieurs études, il serait important, ne fut-ce que dans une perspective thérapeutique en réanimation, de pouvoir disposer de meilleures informations sur les mécanismes mis en jeu, qu'il s'agisse de perturbations des régulations centrales comme de celles qui peuvent produire des découplages métaboliques périphériques. De même, il serait intéressant de mieux connaître les effets de la MDMA sur les régulations végétatives.

En ce qui concerne les aspects de pharmacocinétique, la limitation majeure est due au fait qu'ils n'ont été étudiés que sur une seule espèce, le rat, en laissant apparaître des différences inter-souches très significatives. Qu'en est-il chez les primates pour lesquels il semble que la voie de métabolisation soit différente ?

Cette même limitation se retrouve pour les effets neurotoxiques. Il est très probable que les mécanismes cellulaires sont les mêmes pour les rongeurs et primates. Mais, pour les premiers, l'atteinte, limitée aux ramifications axoniques, permet une récupération, dont il serait intéressant de connaître la qualité. Pour les seconds, la blessure prend un caractère irréversible du fait de la destruction des corps cellulaires. Pourquoi cette différence de sensibilité ? Quelles sont les conséquences d'un traitement aigu à doses équivalentes à celles utilisées par l'homme ? Cette question paraît d'autant plus pertinente qu'une publication récente rapporte que des déficits significatifs portant sur le système dopaminergique sont observés chez le babouin après une administration unique de méthamphétamine à doses comparables à celles qui sont prises en usage « récréationnel » (Villemagne et coll., 1998). Quelles sont les conséquences toxiques de prises répétées de MDMA avec des intervalles de temps assez espacés ? La pire hypothèse résiderait en une atteinte suffisamment limitée pour qu'elle demeure masquée tant que la population neuronale restante a la possibilité de compenser cette perte, soit par accroissement de capacité

fonctionnelle, soit par bourgeonnement de nouvelles ramifications axoniques. L'apparition de symptômes pathologiques ne surviendrait que tardivement lorsque le cours normal de la vie aurait provoqué la dégénérescence d'une proportion suffisante de neurones sérotoninergiques pour annuler cette compensation.

BIBLIOGRAPHIE

BENLOUCIF S, KEEGAN MJ, GALLOWAY MP. Serotonin-facilitated dopamine release in vivo : pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265** : 373-377

BROENING HW, BACON L, SLIKKER JR W. Age modulates the long-term but not the acute effects of the serotonergic neurotoxicant 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **271** : 285-293

CADET JL, LADEBHEIM B, BAUM I, CARLSON E, EPSTEIN C. CuZn-superoxide dismutase (CuZnSOD) transgenic mice show resistance to the lethal effect of methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res* 1994, **655** : 259-262

CALLAWAY CW, GEYER MA. Stimulant effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in the nucleus accubens of rat. *Eur J Pharmacol* 1992, **214** : 45-51

CANINI F, BOURDON L. Dopamine involvement in thermoregulatory responses to heat in rats. *Neurosci Lett* 1998, **241** : 91-94

CHO AK, HIRAMATSU M, DISTEFANO EW, CHANG AS, JENDEN DJ. Stereochemical differences in the metabolism of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in vivo and in vitro : A pharmacokinetic analysis. *Drug Metabol Dispos* 1990, **18** : 686-691

CHO AK, HIRAMATSU M, KUMAGAI Y, PATEL N. Pharmacokinetic approaches to the study of drug action and toxicity. *NIDA Res Monogr* 1993, **136** : 213-225

CHU T, KUMAGAI Y, DISTEFANO EW, CHO AK. Disposition of methylenedioxy-methamphetamine and three metabolites in the brains of different rat strains and their possible roles in acute serotonin depletion. *Biochem Pharmacol* 1996, **51** : 789-796

COLADO MI, O'SHEA E, GRANADOS R, MISRA A, MURRAY TK, GREEN AR. A study of the neurotoxic effect of MDMA (ecstasy) on 5-HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy. *Br J Pharmacol* 1997a, **121** : 827-833

COLADO MI, O'SHEA E, GRANADOS R, MURRAY TK, GREEN AR. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA (ecstasy) and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol* 1997b, **121** : 889-900

De SOUZA I, KELLY JP, HARKIN AJ, LEONARD BE. An appraisal of the pharmacological and toxicological effects of a single oral administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1997, **80** : 207-208

DIMPFEL W, SPULER M, NICHOLS DE. Hallucinogenic and stimulatory amphetamine derivatives : fingerprinting DOM, DOI, DOB, MDMA, and MBDB by spectral analysis of brain field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Psychopharmacology* 1989, **98** : 297-303

FINNEGAN KT, SKRATT JJ, IRWIN I, LANGSTON JW. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, dextrorphan, prevents the neurotoxic effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in rats. *Neurosci Lett* 1989, **105** : 300-306

FINNEGAN KT, CALDER L, CLIKEMAN J, WEI S, KARLER R. Effects of L-type calcium channel antagonists on the serotonin-depleting actions of MDMA in rats. *Brain Res* 1993, **603** : 134-138

FINNEGAN KT, TARASKA T. Effects of glutamate antagonists on methamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced striatal dopamine release in vivo. *J Neurochem* 1996, **66** : 1949-1958

FISCHER C, HATZIDIMITRIOU G, WLOS J, KATZ J, RICAURTE G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (\pm) 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, « Ecstasy »). *J Neuroscience* 1995, **15** : 5476-5485

FITZGERALD RL, BLANKE RV, POKLIS A. Stereoselective pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxyamphetamine in the rat. *Chirality* 1990, **2** : 241-248

FITZGERALD JL, REID JJ. Effects of methylenedioxyamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1990, **191** : 217-220

FITZGERALD JL, REID JJ. Sympathomimetic actions of methylenedioxyamphetamine in rat and rabbit isolated cardiovascular tissues. *J Pharm Pharmacol* 1994, **46** : 826-832

FULLER RW. Serotonin receptors and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology* 1990, **3** : 495-502

GARTSIDE SE, MCQUADE R, SHARP T. Effects of repeated administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine on 5-hydroxytryptamine neuronal activity and release in the rat brain in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 277-283

GARTSIDE SE, MCQUADE R, SHARP T. Acute effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on 5-HT cell firing and release : comparison between dorsal and median raphe 5-HT systems. *Neuropharmacology* 1997, **36** : 1697-1703

GIFFORD AN, MINABE Y, TOOR A, WANG RY, ASHBY JR CR. Examination of the action of 3,4-methylenedioxyamphetamine on rat A10 dopamine neurons. *Synapse* 1996, **23** : 52-57

GREEN AR, De SOUZA RJ, WILLIAMS JL, MURRAY TK, CROSS AJ. The neurotoxic effects of methamphetamine on 5-hydroxytryptamine and dopamine in brain : evidence for the protective effect of chlormethiazole. *Neuropharmacology* 1992, 31 : 315-321

HASHIMOTO K, GOROMARU T. Reduction of [3H]6-nitroquipazine-labelled 5-hydroxytryptamine uptake sites in rat brain by 3,4-methylenedioxy-methamphetamine. *Fundam Clin Pharmacol* 1990, 4 : 635-641

HASHIMOTO K, GOROMARU T. Study of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced neurotoxicity in rat brain using specific in vivo binding of [3H]6-nitroquipazine. *Res Commun Subs Abuse* 1992a, 13 : 191-201

HASHIMOTO K, MAEDA H, GOROMARU T. Antagonism of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced neurotoxicity in rat brain by 1-piperonylpiperazine. *Eur J Pharmacol-Environmental Toxicol Pharmacol Sect* 1992a, 228 : 171-174

HASHIMOTO K, GOROMARU T. Reversal of acute effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in rat brain by 1-piperonylpiperazine. *Res Commun Subs Abuse* 1992b, 13 : 127-136

HASHIMOTO K, MAEDA H, GOROMARU T. Effects of benzylpiperazine derivatives on the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in rat brain. *Brain Res* 1992b, 590 : 341-344

HASHIMOTO K. Effects of benzylpiperazine derivatives on the acute effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in rat brain. *Neurosci Lett* 1993, 152 : 17-20

HEGADOREN KM, BAKER GB, COUTTS RT. Analysis of the enantiomers of 3,4-methylenedioxy-N-ethylamphetamine (MDE, « Eve ») and its metabolite 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) in rat brain. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995, 34 : 117-123

HEKMATPANAH CR, PEROUTKA SJ. 5-Hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine-releasing effect of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine and related agents. *Eur J Pharmacol* 1990, 177 : 95-98

HUETHER G, POEGGELER B, ADLER L, RUTHER E. Effects of indirectly acting 5-HT receptor agonists on circulating melatonin levels in rats. *Eur J Pharmacol* 1993, 238 : 249-254

JOHNSON M, LETTER AA, MERCHANT K, HANSON GR, GIBB JW. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxy-methamphetamine isomers on central serotonergic, dopaminergic and nigral neurotensin systems of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1988a, 244 : 977-982

JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Effects of dopaminergic and serotonergic receptor blockade on neurochemical changes induced by acute administration of methamphetamine and 3,4-methylenedioxy-methamphetamine. *Neuropharmacology* 1988b, 27 : 1089-1096

JOHNSON MP, NICHOLS DE. Neurotoxic effects of the alpha-ethyl homologue of MDMA following subacute administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, 33 : 105-108

JOHNSON MP, HUANG X, NICHOLS DE. Serotonin neurotoxicity in rats after combined treatment with a dopaminergic agent followed by a nonneurotoxic 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) analogue. *Pharmacol Biochem Behav* 1991a, **40** : 915-922

JOHNSON MP, CONARTY PF, NICHOLS DE. [3H]Monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3,4-methylenedioxyamphetamine and p-chloroamphetamine analogues. *Eur J Pharmacol* 1991b, **200** : 9-16

JOHNSON M, ELAYAN I, HANSON GR, FOLTZ RL, GIBB JW, HENG KEANG LIM. Effects of 3,4-dihydroxymethamphetamine and 2,4,5-trihydroxymethamphetamine, two metabolites of 3,4-methylenedioxyamphetamine, on central serotonergic and dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 447-453

JOHNSON M, SONSALLA PK, LETTER AA, HANSON GR, GIBB JW. Role of the 5-HT₂ receptor in the methamphetamine-induced neurochemical alterations. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **270** : 97-103

KELLAND MD, FREEMAN AS, CHIODO LA. (+/-)-3-4-Methylenedioxyamphetamine-induced changes in the basal activity and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *J Eur Pharmacol* 1989, **169** : 11-21

KLEVEN MS, WOOLVERTON WL, SEIDEN LS. Evidence that both intragastric and subcutaneous administration of methylenedioxyamphetamine (MDMA) produce serotonin neurotoxicity in rhesus monkey. *Brain Res* 1989, **488** : 121-125

LEONHARDT S, GOROSPE E, HOFFMAN BJ, TEITLER M. Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine(1C) and 5-hydroxytryptamine 2 receptors. *Mol Pharmacol* 1992, **42** : 328-335

LIM HK, FOLTZ RL. Ion trap tandem mass spectrometric evidence for the metabolism of 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine to the potent neurotoxins 2,4,5-trihydroxymethamphetamine and 2,4,5-trihydroxyamphetamine. *Chem Res Toxicol* 1991, **4** : 626-632

LIN LY, KUMAGAI Y, CHO AK. Enzymatic and chemical demethylation of (Methylenedioxy) amphetamine and (Methylenedioxy) methamphetamine by rat brain microsomes. *Chem Res Toxicol* 1992, **5** : 401-406

MCGARVEY C, KELLY J, O'DONNELL JM, LEONARD BE. Neuroendocrine and behavioural effects of the serotonin releasers 3,4-methylenedioxyamphetamine and fenfluramine in rats. *J Serot Res* 1995a, **1** : 257-265

MCGARVEY C, O'DONNELL JM, KELLY JP, LEONARD BE. MK-801 potentiates the acute neuroendocrine and behavioural effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine. *J Serot Res* 1995b, **2** : 191-203

MILLER RT, LAU SS, MONKS TJ. Metabolism of 5-(glutathion-S-yl)-alpha-methyl-dopamine following intracerebroventricular administration to male Sprague-Dawley rat. *Chem Res Toxicol* 1995, **8** : 634-641

MILLER RT, LAU SS, MONKS TJ. Effects of intracerebroventricular administration of 5-(glutathion-S-yl)-alpha-methyl-dopamine on brain dopamine, serotonin, and norepinephrine concentrations in male Sprague-Dawley rat. *Chem Res Toxicol* 1996, **9** : 457-465

MILLER RT, LAU SS, MONKS TJ. 2,5-bis-(glutathion-S-yl)-(-methyl)dopamine, a putative metabolite of (+/-)-3,4-methylenedioxyamphetamine, decreases brain serotonin concentrations. *Eur J Pharmacol* 1997, **323** : 173-180

NASH JF. Ketanserin pretreatment attenuates MDMA-induced dopamine release in the striatum as measured by in vivo microdialysis. *Life Sci* 1990, **47** : 2401-2408

NASH JF, BRODKIN J. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced dopamine release : Effect of dopamine uptake inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1991, **259** : 820-825

NASH JF, NICHOLS DE. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxyamphetamine and structurally related analogues. *Eur J Pharmacol* 1991, **200** : 53-58

NASH JF, YAMAMOTO BK. Methamphetamine neurotoxicity and striatal glutamate release : Comparison to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Brain Res* 1992, **581** : 237-243

OBRADOVIC T, IMEL KM, WHITE SR. Methylenedioxy-methamphetamine-induced inhibition of neuronal firing in the nucleus accumbens is mediated by both serotonin and dopamine. *Neuroscience* 1996, **74** : 469-481

PALFREYMAN MG, SCHMIDT CJ, SORENSEN SM, DUDLEY MW, KEHNE JH et coll. Electrophysiological, biochemical and behavioral evidence for 5-HT₂ and 5-HT₃ mediated control of dopaminergic function. *Psychopharmacology* 1993, **112** : S60-S67

PAN HS, WANG RY. MDMA : Further evidence that its action in the medial prefrontal cortex is mediated by the serotonergic system. *Brain Res* 1991a, **539** : 332-336

PAN HS, WANG RY. The action of (+/-)-MDMA on medial prefrontal cortical neurons is mediated through the serotonergic system. *Brain Res* 1991b, **543** : 56-60

PIERCEY MF, LUM JT, PALMER JR. Effects of MDMA (« ecstasy ») on firing rates of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic neurons in the rat. *Brain Res* 1990, **526** : 203-206

POLAND RE. Diminished corticotropin and enhanced prolactin responses to 8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin in methylenedioxy-methamphetamine pretreated rats. *Neuropharmacol* 1990, **29** : 1099-1101

PREMKUMAR LS, AHERN GP. Blockade of a resting potassium channel and modulation of synaptic transmission by ecstasy in the hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **274** : 718-722

REMPEL NL, CALLAWAY CW, GEYER MA. Serotonin (1B) receptor activation mimics behavioral effects of presynaptic serotonin release. *Neuropsychopharmacol* 1993, **8** : 201-211

RICOURTE GA. Studies of MDMA-Induced neurotoxicity in nonhuman primates : A basis for evaluating long-term effects in humans. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 306-322

RICOURTE GA, MCCANN UD. Neurotoxic amphetamine analogues : Effects in monkeys and implications for humans. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 371-382

ROMANO AG, DU W, HARVEY JA. Methylendioxyamphetamine : A selective effect on cortical content and turnover of 5-HT. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 599-607

SANDERS-BUSH E, BREEDING M. Choroid plexus epithelial cells in primary culture : A model of 5HT(1C) receptor activation by hallucinogenic drugs. *Psychopharmacol* 1991, **105** : 340-346

SCHECHTER MD. Serotonergic-dopaminergic mediation of 3,4-methylendioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Pharmacol Biochem Behav* 1988, **31** : 817-824

SCHEFFEL U, SZABO Z, MATHEWS WB, FINLEY PA, DANNALS RF, RAVERT HT, SZABO K, YUAN J, RICAURTE GA. In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity-a positron emission tomography study in the living baboon brain [In Process Citation. *Synapse* 1998, **29** : 183-192

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylendioxyamphetamine. *Biochem Pharmacol* 1987, **36** : 4095-4102

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Direct central effects of acute methylendioxyamphetamine on serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol* 1988, **156** : 121-131

SCHMIDT CJ. Acute and long-term neurochemical effects of methylendioxyamphetamine in the rat. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 179-195

SCHMIDT CJ, BLACK CK, TAYLOR VL. Antagonism of the neurotoxicity due to a single administration of methylendioxyamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1990, **181** : 59-70

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL, ABBATE GM, NIEDUZAK TR. 5-HT₂ antagonists stereoselectively prevent the neurotoxicity of 3,4-methylendioxyamphetamine by blocking the acute stimulation of dopamine synthesis : Reversal by L-dopa. *J Pharmacol Exp Ther* 1991, **256** : 230-235

SCHMIDT CJ, BLACK CK, TAYLOR VL, FADAYEL GM, HUMPHREYS TM et coll. The 5-HT₂ receptor antagonist, MDL 28,133A, disrupts the serotonergic-dopaminergic interaction mediating the neurochemical effects of 3,4-methylendioxyamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, **220** : 151-159

SCHMIDT CJ, KEHNE JH, CARR AA, FADAYEL GM, HUMPHREYS TM et coll. Contribution of serotonin neurotoxins to understanding psychiatric disorders : The role of 5-HT₂ receptors in schizophrenia and antipsychotic activity. *Int Clin Psychopharmacol* 1993, **8** : 25-32

SCHMIDT CJ, SULLIVAN CK, FADAYEL GM. Blockade of striatal 5-hydroxytryptamine 2 receptors reduces the increase in extracellular concentrations of dopamine produced by the amphetamine analogue 3,4-methylendioxyamphetamine. *J Neurochem* 1994, **62** : 1382-1389

SNAPE MF, COLADO MI, GREEN AR. Chlormethiazole and dizocilpine block the behavioural, but not the neurotoxic effects of 5,7-dihydroxytryptamine in mice. *Pharmacol Toxicol* 1994, **74** : 40-42

- SPRAGUE JE, HUANG X, KANTHASAMY A, NICHOLS DE. Attenuation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity with the serotonin precursors tryptophan and 5-hydroxytryptophan. *Life Sci* 1994, **55** : 1193-1198
- SPRAGUE JE, JOHNSON MP, SCHMIDT CJ, NICHOLS DE. Studies on the mechanism of p-chloroamphetamine neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1996, **52** : 1271-1277
- SPROUSE JS, BRADBERRY CW, ROTH RH, AGHAJANIAN GK. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced release of serotonin and inhibition of dorsal raphe cell firing : potentiation by L-tryptophan. *Eur J Pharmacol* 1990, **178** : 313-320
- SULZER D, CHEN TK, LAU YY, KRISTENSEN H, RAYPORT S, EWING A. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosciences* 1995, **15** : 4102-4108
- TARASKA T, FINNEGAN KT. Nitric oxide and the neurotoxic effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **280** : 941-947
- VILLEMAGNE V, YUAN J, WONG DF, DANNALS RF, HATZIDIMITRIOU G et coll. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamines comparable to those recreationally abused by humans : Evidence from [¹¹C]WIN-35,428 positron emission tomography studies and direct *in vitro* determinations. *J Neurosciences* 1998, **18** : 419-427
- WANG SS, RICAURTE GA, PEROUTKA SJ. [³H]3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interactions with brain membranes and glass fiber filter paper. *Eur J Pharmacol* 1987, **138** : 439-443
- WEINSTEIN H, ZHANG D, BALLESTEROS JA. Hallucinogens acting at 5-HT receptors : Toward a mechanistic understanding at atomic resolution. *NIDA Res Monogr* 1994, **146** : 241-262
- WHITE SR, DUFFY P, KALIVAS PW. Methylenedioxymethamphetamine depresses glutamate-evoked neuronal firing and increases extracellular levels of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens *in vivo*. *Neuroscience* 1994, **62** : 41-50
- WHITE SR, HARRIS GC, IMEL KM, WHEATON MJ. Inhibitory effects of dopamine and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on glutamate-evoked firing of nucleus accumbens and caudate/putamen cells are enhanced following cocaine self-administration. *Brain Res* 1995, **681** : 167-176
- YILMAZ B, DAFTERS RI, GILMORE DP. Effect of the substituted amphetamine, MDMA, on brain concentrations of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and 5-HIAA in the cortex, striatum and hippocampus of the rat. *Med Sci Research* 1995, **23** : 655-656
- ZACZEK R, CULP S, de SOUZA EB. Intrasymposomal sequestration of [³H]amphetamine and [³H]methylenedioxyamphetamine : Characterization suggests the presence of a factor responsible for maintaining sequestration. *J Neurochem* 1990, **54** : 195-204
- ZHENG YW, RUSSELL B, SCHMIERER D, LAVERTY R. The effects of aminorex and related compounds on brain monoamines and metabolites in CBA mice. *J Pharm Pharmacol* 1997, **49** : 89-96

4

Psychobiologie chez l'animal

Les données analysées concernant la psychobiologie chez l'animal peuvent être réparties selon deux grands chapitres : les effets comportementaux et les effets métaboliques et endocriniens. Les effets comportementaux les plus documentés s'organisent autour de l'étude des potentialités toxicomanogènes de l'ecstasy et de l'étude de ses effets sur les processus cognitifs et l'activité locomotrice.

Potentialités toxicomanogènes de la MDMA

Une substance potentiellement toxicomanogène présente deux grands types de propriétés qui peuvent être étudiées chez l'animal : des propriétés discriminatives (effets subjectifs, perception de l'état interne) et des propriétés renforçantes (effets susceptibles d'initier et de maintenir un comportement).

Propriétés discriminatives

Une modification de l'état interne du sujet, provoquée par l'administration d'une substance pourra être perçue par lui et différenciée de l'état interne produit par un autre produit. Ce phénomène de discrimination de drogue (« drug discrimination learning », DDL) peut être étudié chez l'animal (pigeon, rat, singe).

Le principe de l'épreuve comportementale est le suivant : l'animal apprend à effectuer une certaine réponse comportementale (coups de bec ou appuis sur le levier de gauche) quand il reçoit une substance donnée et une autre réponse comportementale (coups de bec ou appuis sur le levier de droite) lorsqu'il a uniquement du sérum physiologique. La performance correcte, par exemple l'appui sur le levier de gauche sous l'effet de la drogue et sur le levier de droite, en son absence, est récompensée par l'obtention de nourriture.

Ce type d'expérience se déroule en deux temps : une phase d'acquisition et une de test. Pendant la phase d'acquisition, les sessions avec ou sans drogue

sont alternées. C'est donc l'état interne du sujet qui constitue le seul indice lui permettant de choisir la réponse adaptée.

Au cours de la phase de test, deux grands types de procédures sont utilisés le plus souvent. La procédure de substitution consiste à remplacer la drogue A, de référence (celle utilisée au cours de l'acquisition) par la drogue B que l'on veut étudier. Si la drogue B appartient à la même catégorie chimique que la drogue A, elle produira le même état interne et donc un pourcentage de réponses correctes identiques à celui de la fin de la phase d'acquisition. Cette capacité à identifier comme semblables deux substances (deux stimuli) traduit une généralisation des effets d'une substance à une autre. L'autre concept de base est celui de discrimination (d'où le nom de cette épreuve) qui correspond à la capacité à différencier deux stimuli, c'est-à-dire deux substances entre elles, en provoquant deux réponses différentes.

Il est possible d'étudier des stimuli de nature différente (deux substances appartenant à des catégories chimiques différentes), mais également d'intensité différente (même produit administré à des doses différentes).

La procédure de blocage consiste à administrer, lors de la phase de test, une combinaison de la substance utilisée lors de la phase d'acquisition et une substance antagoniste. Un blocage total des effets de la substance de référence entraîne un comportement de l'animal équivalent à celui sous sérum physiologique. Cette procédure permet d'envisager des mécanismes d'action ou des effets thérapeutiques éventuels.

L'épreuve de discrimination de drogue, chez l'animal, permet d'évaluer des sensations, des effets subjectifs chez un sujet qui, bien sûr, ne peut pas les communiquer verbalement. Chez l'homme, en pharmacologie clinique, le sujet doit répondre à un questionnaire sur les effets subjectifs d'une ou plusieurs substances (discrimination ou généralisation verbale). C'est une procédure voisine de celle utilisée chez l'animal.

Les données obtenues montrent que la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) et l'un de ses principaux métabolites, la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA), entraînent une discrimination de drogue chez l'animal par rapport au sérum physiologique (Glennon, 1989 ; Glennon et coll., 1992). C'est aussi le cas de plusieurs analogues de la MDMA, tels que la MDEA (N-éthyl-3,4-méthylènedioxyamphétamine) et la MBDB (N-méthylbenzo-dioxazolylbutanamine) (Glennon et Misenheimer, 1989 ; Oberlender et Nichols, 1988). Il existe, d'ailleurs, une généralisation entre les effets de la MDMA et ceux de la MDA, de la MDEA et de la MBDB.

Des travaux plus récents se sont intéressés aux effets des énantiomères de ces deux molécules. Les effets de la (+)MDMA généralisent avec ceux de la (-)MDMA et de la MDA (Baker et coll., 1995). Cependant, les effets de la (+)MDMA sont plus puissants que ceux de la (-)MDMA. Ils interviennent pour des doses plus faibles. Les effets de la (+)MDMA sont plus courts que

ceux de la (-)MDMA. La (+)MDMA (1,25 mg/kg) entraîne une discrimination de drogue lorsqu'elle est administrée 20 minutes avant l'épreuve, mais non 90 minutes avant, contrairement à la (-)MDMA (Broadbent et coll., 1992 ; Baker et coll., 1995).

Effets de type hallucinogène et neurotransmission 5-HT

Les effets de type hallucinogène semblent surtout être produits par la (-)MDA qui présente une généralisation avec le LSD et la mescaline. Par contre, la (+)MDA, la (+)MDMA et la (-)MDMA n'entraînent une généralisation qu'avec la mescaline (Callahan et Appel, 1988).

Il semble que ces effets de type hallucinogène soient produits par une libération de sérotonine (récepteurs 5-HT). D'une part, la MDMA, la (+)MDMA et la (-)MDMA entraînent une généralisation avec les substances qui provoquent une libération de sérotonine telles que la fenfluramine, la norfenfluramine et la parachloroamphétamine (Schechter, 1991a, 1997) et, d'autre part, la discrimination de drogue avec la MDMA (1,5 mg/kg) est bloquée après déplétion de la sérotonine (Schechter, 1991a). Enfin, il a été montré que ces effets s'exercent en agissant sur plusieurs types de récepteurs, tels que les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT_{1A}. La discrimination avec la MDMA est bloquée par la pirenperone (antagoniste 5-HT₂), le zacopride et le LY 278584 (antagoniste 5-HT₃), et le NAN 90 (antagoniste 5-HT_{1A}) (Glennon et coll., 1992 ; Schechter, 1997).

Effets psychostimulants et neurotransmission dopaminergique

La (+)MDA entraîne des effets de généralisation partielle avec l'amphétamine et la cocaïne (Broadbent et coll., 1989). Il semble que la MDMA possède des propriétés amphétaminiques qui puissent être mises en évidence dans certaines circonstances. Ces effets apparaissent après ceux de type sérotoninergique. Ainsi, la discrimination de drogue avec la MDMA est bloquée par l'halopéridol (antagoniste dopaminergique) lorsque celui-ci est administré 105 minutes avant la session, mais pas 20 minutes avant. De plus, la déplétion des systèmes sérotoninergiques fait apparaître une généralisation entre les effets de la MDMA et ceux de l'amphétamine qui n'existait pas auparavant (Baker et Makhay, 1996). Cette déplétion en sérotonine qui peut être reproduite par une prise chronique de MDMA, démasque les effets dopaminergiques de la MDMA.

Enfin, lorsque l'animal a été entraîné à discriminer les effets de la fenfluramine (libération de 5-HT) et ceux de l'amphétamine (libération de dopamine), la MDMA à faibles doses (0,25 mg/kg) induit un choix à 50 % sur le levier correspondant à l'amphétamine alors qu'à fortes doses (2 mg/kg), elle entraîne un choix à 89 % sur le levier fenfluramine (Schechter, 1997).

Propriétés renforçantes

Il faut rappeler que le comportement est contrôlé par ses conséquences. Toute réponse comportementale qui aura des conséquences favorables pour l'individu, se verra renforcée, c'est-à-dire verra sa probabilité d'occurrence augmentée. Les stimuli renforçants du comportement peuvent être d'origine externe ou interne (c'est le cas des drogues). Les effets de la drogue, en modifiant l'état interne du sujet, seront perçus comme agréables ou désagréables et seront, en conséquence, recherchés ou évités. Cet état interne peut être étudié chez l'animal en association avec un lieu (conditionnement de place) ou avec une réponse (autostimulation électrique intracrânienne ou autoadministration).

Conditionnement de place (« Conditioned Place Preference », CPP)

Le principe est le suivant : lorsque l'état interne d'un animal est associé à un environnement particulier, il présentera soit un comportement d'approche vis-à-vis de cet environnement s'il s'agit d'un état interne perçu comme agréable, soit un comportement d'évitement ou d'aversion si cet état interne est perçu comme désagréable. Par exemple, l'animal séjournera plus longtemps dans un compartiment où il a reçu une injection de cocaïne ou de morphine en comparaison du temps passé dans un compartiment associé à une administration de sérum physiologique.

Les données obtenues dans cette épreuve montrent que la MDMA (2 et 6,3 mg/kg) entraîne une préférence de place conditionnée (Marona-Lewicka et coll., 1996 ; Bilsky et coll., 1990 ; Schechter, 1991b). Il semble que cet effet soit médié par une action sur les systèmes dopaminergiques dans la mesure où d'une part, il est toujours présent après une déplétion de la sérotonine par un traitement subchronique avec la MDMA (Schechter, 1991b) et d'autre part, la libération de sérotonine par la fenfluramine entraîne une aversion de place (Marona-Lewicka et coll., 1996). Cependant, la préférence de place induite par la MDMA peut être supprimée par un antagoniste 5-HT₃, le MDL 72222 (Bilsky et Reid, 1991). Il faut ajouter que les antagonistes 5-HT₃ suppriment également le conditionnement de place à la morphine, la nicotine et l'amphétamine. L'atténuation du relargage de dopamine par le CGS 10746B bloque le conditionnement de place entraîné par la MDMA et la cocaïne (Bilski et coll., 1998).

Autostimulation électrique intracrânienne

Les animaux sont capables de s'autostimuler électriquement certaines structures cérébrales appartenant à ce qu'il est convenu d'appeler le système de récompense.

Il a été montré que la MDMA abaisse le seuil de déclenchement d'un comportement d'autostimulation (Hubner et coll., 1988 ; Reid et coll., 1996). Ce résultat suggère que la MDMA augmente la capacité à ressentir des effets agréables.

Autoadministration (« self-administration » SA)

Les animaux sont susceptibles de s'autoadministrer, par voie orale ou intraveineuse, la plupart des substances toxicomanogènes chez l'homme. L'autoadministration d'une substance par l'animal constitue donc un bon index de ses potentialités toxicomanogènes chez l'homme.

Peu d'études ont été réalisées chez l'animal avec la MDMA. Elles sont au nombre de deux et font état de l'existence d'une autoadministration intraveineuse chez le singe (Beardsley et coll., 1986 ; Lamb et Griffiths, 1987).

Outre des effets potentiellement toxicomanogènes directs, la MDMA pourrait indirectement favoriser les effets de substances toxicomanogènes reconnues. Ainsi, un traitement subchronique avec la MDMA induit une augmentation des effets de la cocaïne sur la libération de dopamine dans l'accumbens (Morgan et coll., 1997). Or la stimulation de l'activité dopaminergique dans l'accumbens est l'une des caractéristiques neurobiologiques majeures de la plupart des substances toxicomanogènes (cocaïne, amphétamine, nicotine, héroïne, alcool...). Ce phénomène, qualifié de sensibilisation croisée, est également observé avec la morphine. Un traitement subchronique avec la MDMA augmente les effets analgésiques de la morphine (Nencini et coll., 1988).

Processus cognitifs

Les processus cognitifs n'ont fait l'objet que de peu de travaux. Les processus attentionnels n'ont été explorés qu'à travers l'étude des mécanismes d'inhibition par préstimulation. Les processus d'apprentissage et de mémoire ont été explorés dans diverses épreuves comportementales, mais cette recherche n'a que très peu bénéficié de l'apport majeur des sciences cognitives au cours de ces dernières années.

Attention et filtrage sensoriel

L'étude des capacités de filtrage sensoriel peut être réalisée au moyen d'une technique dite d'inhibition par pré-stimulation (« Prepulse Inhibition », PPI). La plupart des mammifères, y compris l'homme, exposés à un stimulus sonore soudain et intense, réagissent par une réponse de sursaut. L'amplitude de cette réponse peut être atténuée si le stimulus sonore déclenchant est précédé d'un stimulus de plus faible intensité. Cette inhibition par pré-stimulation n'est pas une forme de conditionnement puisqu'elle survient dès la première présentation de la combinaison pré-stimulus/stimulus. Une des caractéristiques majeures de cette procédure d'inhibition par pré-stimulation réside dans le fait qu'elle peut permettre des comparaisons inter-espèces. Contrairement à beaucoup de procédures expérimentales, elle peut être appliquée de façon quasi identique chez le rat et chez l'homme. La réponse de

sursaut qui est mesurée est toutefois différente. Chez le rat, c'est le mouvement de l'intégralité du corps qui est prise en compte alors que, chez l'homme, c'est généralement le réflexe palpébral qui est mesuré par électromyographie.

Chez l'homme, cette inhibition par pré-stimulation est perturbée en cas de schizophrénie et, chez l'individu normal, par les substances capables d'engendrer des psychoses. Il a été montré que la MDMA et la MDEA (N-éthyl-3,4-méthylendioxyamphétamine), qui est un dérivé de la MDA, entraînent une perturbation des PPI auditifs et visuels (Mansbach et coll., 1989 ; Padich et coll., 1996 ; Kehne et coll., 1996). Cet effet n'est pas bloqué par un antagoniste dopaminergique (halopéridol), mais par un antagoniste 5-HT_{2A} (MDL 100,907), pour la modalité auditive seulement (Padich et coll., 1996).

Enfin, cette perturbation des PPI, provoquée par une libération de sérotonine, résulte d'une action au niveau des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, et 5-HT_{2A/2C} (Rigdon et Weatherspoon, 1992 ; Sipes et Geyer, 1994).

Apprentissage et mémoire

En raison de l'implication des systèmes sérotoninergiques dans les processus d'apprentissage et de mémoire, l'étude des effets de la MDMA a été entreprise. Il a été montré que la MDMA et la MDA augmentent les performances dans une épreuve de conditionnement pavlovien : la fermeture de la membrane nictitante de l'œil chez le lapin (Gormezano, 1994 ; Kirkpatrick-Steger et coll., 1991, 1992 ; Romano et Harvey, 1993, 1994). Cet effet facilitateur est spécifique de la modalité sensorielle étudiée puisqu'il est obtenu avec un stimulus lumineux, mais pas avec un son. Il semble en outre que l'effet soit dû à une modification de la perception sensorielle, comme cela a déjà été rapporté avec certaines substances hallucinogènes.

La MDMA (20 mg/kg) administrée en subchronique n'a pas d'effet sur la mémoire dans une épreuve d'alternance chez le rat (Ricaurte et coll., 1993). Malgré une baisse d'environ 70 % en sérotonine corticale provoquée par la MDMA, peu de perturbations ont été observées dans un certain nombre d'épreuves comportementales nécessitant la mise en jeu de processus cognitifs complexes. De plus, les animaux traités ne semblent pas plus sensibles à un blocage pharmacologique surajouté de l'activité cholinergique (Robinson et coll., 1993).

Excepté un résultat contradictoire chez le pigeon (Lesage et coll., 1993), les effets de la MDMA sur la mémoire de travail, étudiés dans une épreuve d'appariement différé, sont relativement faibles (Frederick et Paule, 1997 ; Frederick et coll., 1995a). Plus surprenant, une administration répétée avec des doses croissantes de MDMA pendant 14 jours aboutit à des effets comportementaux plus faibles qu'après une injection aiguë (Frederick et coll., 1995b).

Les résultats les plus nets montrent une perturbation de l'estimation du temps chez le singe (Frederick et Paule, 1997).

Activité locomotrice

La MDMA et ses analogues, MDA, MDEA, MBDB, augmentent l'activité locomotrice (Callaway et coll., 1990, 1991b ; Gold et coll., 1988). Cette stimulation de l'activité est plus importante après l'administration de (+)MDMA qu'après celle de (-)MDMA. Une analyse fine du comportement des animaux a permis de distinguer trois types d'effets en fonction des produits utilisés et pour une dose donnée (Paulus et Geyer, 1992). La (+/-)MDA et la (+)MDA entraînent essentiellement une modification de la structure du comportement locomoteur, sans hyperactivité importante. La (+/-)MDMA et la (+/-)MBDB modifient à la fois la structure et l'activité comportementale. Enfin, la (+)MDMA et la (+/-)MDEA augmentent l'activité sans modification de la structure du comportement.

Il semble que ces modifications comportementales soient médiées par un effet au niveau des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT₂ (Callaway et coll., 1992 ; Paulus et Geyer, 1992). La présence d'un transporteur de la sérotonine (5-HTT) fonctionnel est indispensable à l'induction de l'hyperactivité par la MDMA (Bengel et coll., 1998).

L'augmentation de l'activité locomotrice est encore accrue après des injections répétées de MDMA (2 à 7,5 mg/kg) pendant 6 à 12 jours (Spanos et Yamamoto, 1989). Ce type de sensibilisation est classiquement observé avec l'amphétamine. Une étude récente effectuée chez le rat montre que cette sensibilisation par prétraitement par la MDMA s'accompagne d'une augmentation de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens (Kalivas et coll., 1998).

Effets métaboliques et endocriniens

Ce sont les changements de température corporelle entraînés par la MDMA qui ont fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Les modifications endocriniennes ont surtout été analysées au niveau de l'axe corticotrope et de la sécrétion de prolactine.

Thermorégulation

La régulation de la température du corps est sous la dépendance du système sérotoninergique.

Température corporelle, température ambiante et activité

La question s'est posée de savoir si la mort provoquée par un « coup de chaleur », après consommation d'ecstasy au cours d'une « rave party », était due à un effet combiné de l'hyperthermie, de la température ambiante et de l'effort physique de la danse.

La cinétique comparée des effets de la MDMA chez l'animal a permis d'exclure certaines relations de cause à effet entre ces paramètres. Il a été ainsi possible de montrer que l'hyperthermie provoquée par la MDMA ne résultait pas d'une augmentation de l'activité motrice, mais dépendait de la température ambiante.

La MDMA (5 à 7 mg/kg) produit une hyperthermie chez le rat lorsque celui-ci est placé à une température ambiante de 24 °C. Il s'agit d'un effet bloqué par les antagonistes sérotoninergiques 5-HT₂ (kétansérine et miansérine). Lorsque l'animal est placé à une température ambiante de 11 °C, la MDMA provoque au contraire une hypothermie (Dafters, 1994 ; Gordon et coll., 1991). Dans les deux cas, la MDMA entraîne une hyperactivité locomotrice.

En fonction de la dose de MDMA (10 mg/kg et au-dessous), l'hyperthermie peut être précédée d'une hypothermie (McNamara et coll., 1995a). Cette hypothermie résulterait d'une stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} et, après désensibilisation de ces récepteurs, l'augmentation de la neurotransmission 5-HT entraînerait une hyperthermie médiée par la stimulation des récepteurs 5-HT₂. Il a été également suggéré que les femelles étaient plus sensibles aux effets hyperthermiques de la MDMA que les mâles, mais ces résultats nécessitent d'être confirmés (McNamara et coll., 1995b).

Enfin, un accès limité à la boisson augmente l'effet hyperthermique de la MDMA (Dafters, 1995) sans modifier l'activité motrice.

Hyperthermie et neurotoxicité

La neurotoxicité de la MDMA semble liée à l'élévation de température qu'elle entraîne. En effet, une hypothermie provoquée par diverses méthodes a un effet neuroprotecteur vis-à-vis de la MDMA.

Ainsi, un abaissement de la température ambiante à 6 °C empêche l'action de la MDMA sur les concentrations cérébrales en tryptophane hydroxylase (enzyme de synthèse de la 5-HT). L'hypothermie seule ne modifie pas les concentrations en tryptophane hydroxylase. L'hypothèse envisagée pour expliquer ces effets est que l'hypothermie, en diminuant le métabolisme, réduit la production de radicaux libres. En faveur de cette hypothèse, l'administration d'un piègeur de radicaux libres (le N-ter-butyl- α -phényltrone) prévient les effets de la MDMA sur la tryptophane hydroxylase, mais n'agit plus si la température ambiante est augmentée (Che et coll., 1995).

De nombreuses substances pharmacologiques qui entraînent une hypothermie atténuent les effets de la MDMA sur la déplétion en 5-HT. C'est le cas d'un antagoniste NMDA (la dizolcipine), qui n'est toutefois plus neuroprotecteur si les rats sont maintenus à une température supérieure à 38,4 °C (Farfel et Seiden, 1995). Des résultats similaires ont été obtenus avec l' α -méthylparatyrosine, la kétansérine, l'éthanol, le pentobarbital, le diéthylthiocarbamate et la d-fenfluramine (Malberg et coll., 1996 ; Miller et O'Callaghan, 1994).

Enfin, un stress de contrainte qui entraîne une hypothermie, est également neuroprotecteur vis-à-vis de la MDMA (Miller et O'Callaghan, 1994).

Effets hormonaux

Plusieurs systèmes hormonaux sont sous le contrôle de l'activité sérotoninergique. La MDMA, par l'intermédiaire de son action sur la neurotransmission sérotoninergique, modifie l'activité de l'axe corticotrope, du système rénine-angiotensine et de la prolactine. Ces modifications hormonales peuvent être utilisées comme des marqueurs fonctionnels d'un changement plus ou moins durable de l'activité sérotoninergique centrale.

Axe corticotrope

La MDMA (3 à 20 mg/kg) augmente la sécrétion de corticotrophine (ACTH) et de corticostérone chez l'animal (McNamara et coll., 1995c ; Nash et coll., 1988 ; Series et coll., 1995). Cet effet est provoqué par la sérotonine, car d'une part, il est bien connu que la sérotonine stimule le fonctionnement de l'axe corticotrope et d'autre part, ces effets sont bloqués par les antagonistes 5-HT₂ (kétansérine et miansérine) et la fluoxétine qui bloque la capture de la MDMA par les neurones 5-HT.

La MDMA entraîne une diminution des récepteurs aux corticostéroïdes (type I et II) dans certaines régions cérébrales, comme le striatum et l'hippocampe (Lowy et coll., 1989 ; Yau et coll., 1994).

Lorsque le système sérotoninergique est sollicité par une injection de fenfluramine, quelques jours après une administration unique ou répétée de MDMA, l'augmentation d'ACTH ou de corticostérone est fortement atténuée. Cet effet peut s'observer jusqu'à un an après un traitement subchronique de 4 jours à la MDMA (20 mg/kg) et jusqu'à 8 mois après une seule injection (Poland et coll., 1997).

Il semble que les effets neurotoxiques de la MDMA puissent s'exercer, au moins en partie, par l'intermédiaire d'une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope. Des concentrations élevées de corticostérone sont bien connues pour être neurotoxiques. De plus, la surrénalectomie diminue la neurotoxicité de la MDMA, évaluée par la mesure des concentrations en tryptophane hydroxylase dans l'hippocampe. Cette neuroprotection disparaît après administration de corticostérone (Johnson et coll., 1989).

Enfin, l'administration de MDMA (5 mg/kg) augmente la sécrétion d'aldostérone (Burns et coll., 1996).

Rénine/Angiotensine

La sécrétion de rénine et d'angiotensine II est stimulée par la MDMA à la dose de 5 mg/kg (Burns et coll., 1996). Cette augmentation, associée à l'élévation des concentrations d'aldostérone précédemment décrite, peut être à

l'origine de l'hypertension et de l'augmentation de la soif observée chez les consommateurs d'ecstasy. L'augmentation de rénine/angiotensine et d'aldostérone peut également être secondaire à l'hypovolémie et l'hyponatrémie induite par la MDMA.

Prolactine

La MDMA (1 à 20 mg/kg) stimule la production de prolactine (Nash et coll., 1988 ; Series et coll., 1995). Cet effet est reproduit par l'administration de fenfluramine, suggérant qu'il est médié par la sérotonine, connue pour stimuler l'axe corticotrope. Cependant, les récepteurs impliqués semblent différents puisque les antagonistes 5-HT₂, bloquant l'augmentation de corticostérone, ne modifient pas celle de prolactine. Cependant, les effets de la MDMA sur la prolactine semble s'exercer par des récepteurs sérotoninergiques différents de ceux impliqués dans l'augmentation de corticostérone (Nash et coll., 1988).

Quelques jours après l'administration d'une dose unique (20 mg/kg) ou répétée (durant 4 jours) de MDMA, la sollicitation des neurones sérotoninergiques par une administration de fenfluramine se traduit par une augmentation de la sécrétion de prolactine par rapport à des animaux n'ayant pas reçu de MDMA. Cet effet est encore observé 8 mois après la dernière injection de MDMA (Poland et coll., 1997).

En conclusion, les études rapportées mettent en lumière les multiples effets comportementaux et cognitifs consécutifs à l'administration de la substance MDMA chez l'animal, mais ne renseignent pas sur les événements à l'origine de sa consommation chez l'homme.

Dans le cadre même de l'approche pharmacologique, les données obtenues avec la MDMA sont encore partielles. Les études futures devront s'attacher à rechercher les effets à moyen et long terme sur les processus comportementaux et cognitifs d'une administration prolongée, car l'essentiel des travaux menés jusqu'ici porte sur des administrations aiguës ou subchroniques (4 jours).

L'étude du phénomène de sensibilisation directe (pour la même substance) ou croisée (pour d'autres substances) mérite d'être menée. Une administration répétée de MDMA pourrait conduire à des effets très augmentés de la MDMA elle-même ou d'autres substances telles que les molécules toxicomanogènes. De telles sensibilisations croisées ont été clairement démontrées entre nicotine et cocaïne, cocaïne et alcool... Elles pourraient rendre compte, au moins en partie, du phénomène de polytoxicomanie.

Il est bien connu que les effets d'une substance sont très différents selon que le sujet la consomme volontairement ou selon qu'il la reçoit passivement, par exemple administrée par un expérimentateur. Il convient de compléter les études d'autoadministration chez l'animal par l'analyse de l'initiation et du maintien de ce comportement, et d'examiner les conséquences d'un sevrage

après une prise prolongée de MDMA. Pour le moment, les travaux sont insuffisants pour démontrer que la MDMA est susceptible d'engendrer un phénomène de dépendance chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER LE, BROADBENT J, MICHAEL EK, MATTHEWS PK, METOSH CA et coll. Assessment of the discriminative stimulus effects of the optical isomers of ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine ; MDMA). *Behav Pharmacol* 1995, **6** : 263-275
- BAKER LE, MAKHAY MM. Effects of (+)-fenfluramine on 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) discrimination in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 455-461
- BEARDSLEY PM, BALSTER RL, HARRIS LS. Self-administration of methylenedioxyamphetamine (MDMA) by rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1986, **18** : 149-157
- BENGEL D, MURPHY DL, ANDREWS AM, WICHEMS CH, FELTNER D, HEILS A, MOSSNER R, WESTPHAL H, LESCH KP. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3,4-methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy ») in serotonin transporter- deficient mice. *Mol Pharmacol* 1998, **53** : 649-655
- BILSKY EJ, HUBBELL CL, DELCONTE JD, REID LD. MDMA produces a conditioned place preference and elicits ejaculation in male rats : A modulatory role for the endogenous opioids. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **40** : 443-447
- BILSKY EJ, REID LD. MDL72222, a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist, blocks MDMA's ability to establish a conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **39** : 509-512
- BILSKY EJ, MONTEGUT MJ, NICHOLS ML, REID LD. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 215-220
- BROADBENT J, MICHAEL EK, APPEL JB. Generalization of cocaine to the isomers of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine : effects of training dose. *Drug Dev Res* 1989, **16** : 443-455
- BROADBENT J, APPEL JB, MICHAEL EK, RICKER JH. Discriminative stimulus effects of the optical isomers of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA). *Behav Pharmacol* 1992, **3** : 443-454
- BURNS N, OLVERMAN HJ, KELLY PAT, WILLIAMS BC. Effects of ecstasy on aldosterone secretion in the rat in vivo and in vitro. *Endocrine Res* 1996, **22** : 601-606
- CALLAHAN PM, APPEL JB. Differences in the stimulus properties of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine in animals trained to discriminate hallucinogens from saline. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **246** : 866-870
- CALLAWAY CW, WING LL, GEYER MA. Serotonin release contributes to the locomotor stimulant effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **254** : 456-464

CALLAWAY CW, JOHNSON MP, GOLD LH, NICHOLS DE, GEYER MA. Amphetamine derivatives induce locomotor hyperactivity by acting as indirect serotonin agonists. *Psychopharmacology* 1991, **104** : 293-301

CHE S, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Body temperature effect on methylenedioxyamphetamine-induced acute decrease in tryptophan hydroxylase activity. *Eur J Pharmacol* 1995, **293** : 447-453

DAFTERS RI. Effect of ambient temperature on hyperthermia and hyperkinesia induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or « ecstasy ») in rats. *Psychopharmacology* 1994, **114** : 505-508

DAFTERS RI. Hyperthermia following MDMA administration in rats : Effects of ambient temperature, water consumption, and chronic dosing. *Physiol Behav* 1995, **58** : 877-882

FARFEL GM, SEIDEN LS. Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity. I. Experiments using 3,4-methylenedioxyamphetamine, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **272** : 860-867

FREDERICK DL, ALI SF, SLIKKER JR W, GILLAM MP, ALLEN RR, PAULE MG. Behavioral and neurochemical effects of chronic methylenedioxyamphetamine (MDMA) treatment in Rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1995a, **17** : 531-543

FREDERICK DL, GILLAM MP, ALLEN RR, PAULE MG. Acute effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA) on several complex brain functions in monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1995b, **51** : 301-307

FREDERICK DL, PAULE MG. Effects of MDMA on complex brain function in laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1997, **21** : 67-78

GLENNON RA, MISENHEIMER BR. Stimulus effects of N-monoethyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (MDE) and N-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (N-OH MDA) in rats trained to discriminate MDMA from saline. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **33** : 909-912

GLENNON RA. Stimulus properties of hallucinogenic phenalkylamines and related designer drugs : Formulation of structure-activity relationships. In : Ashgar k, De Souza E eds. Pharmacology and toxicology of amphetamines and related designer drugs. NIDA research monograph 94. Washington D.C. U.S. Government Printing Office 1989 : 43-67

GLENNON RA, HIGGS R, YOUNG R, ISSA H. Further studies on N-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane as a discriminative stimulus : Antagonism by 5-hydroxytryptamine₃ antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **43** : 1099-1106

GOLD LH, KOOB GF, GEYER MA. Stimulant and hallucinogenic behavioral profiles of 3,4-methylenedioxyamphetamine and N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **247** : 547-555

GORDON CJ, WATKINSON WP, O'CALLAGHAN JP, MILLER DB. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **38** : 339-344

- GORMEZANO I. MDA effects on classical appetitive conditioning of the rabbit jaw movement response. *Brain Res Bull* 1994, **35** : 183-187
- HUBNER CB, BIRD M, RASSNICK S, KORNETSKY C. The threshold lowering effects of MDMA (ecstasy) on brain-stimulation reward. *Psychopharmacology* 1988, **95** : 49-51
- JOHNSON M, STONE DM, BUSH LG, HANSON GR, GIBB JW. Glucocorticoids and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 1989, **161** : 181-188
- KALIVAS PW, DUFFY P, WHITE SR. MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats [In Process Citation. *Neuropsychopharmacology* 1998, **18** : 469-479
- KEHNE JH, PADICH RA, MCCLOSKEY TC, TAYLOR VL, SCHMIDT CJ. 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating : I. Effects of 5-HT releasers on sound and light prepulse inhibition in Wistar rats. *Psychopharmacology* 1996, **124** : 95-106
- KIRKPATRICK-STEGER K, VANDER LINDEN S, GORMEZANO I. Effects of MDA on classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **39** : 183-189
- KIRKPATRICK-STEGER K, VANDER LINDEN S, GORMEZANO I. Effects of MDA upon differential serial compound conditioning and reflex modification of the rabbit's nictitating membrane response. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **41** : 333-342
- LAMB RJ, GRIFFITHS RR. Self-injection of d,l-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in the baboon. *Psychopharmacol* 1987, **91** : 268-272
- LESAGE M, CLARK R, POLING A. MDMA and memory : The acute and chronic effects of MDMA in pigeons performing under a delayed-matching-to-sample procedure. *Psychopharmacol* 1993, **110** : 327-332
- LOWY MT, NASH JF JR, MELTZER HY. Selective reduction of striatal type II glucocorticoid receptors in rats by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA). *Eur J Pharmacol* 1989, **163** : 157-161
- MALBERG JE, SABOL KE, SEIDEN LS. Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 258-267
- MANSBACH RS, BRAFF DL, GEYER MA. Prepulse inhibition of the acoustic startle response is disrupted by N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA) in the rat. *Eur J Pharmacol* 1989, **167** : 49-55
- MARONA-LEWICKA D, RHEE GS, SPRAGUE JE, NICHOLS DE. Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 99-105
- MARTINEZ DL, GEYER MA. Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacol* 1997, **16** : 246-255
- MCNAMARA MG, KELLY JP, LEONARD BE. Some behavioural and neurochemical aspects of subacute (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995a, **52** : 479-484

MCNAMARA MG, KELLY JP, LEONARD BE. Thermoregulatory and locomotor activity responses of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in male and female rats. *J Serot Res* 1995b, 1 : 275-282

MCNAMARA MG, KELLY JP, LEONARD BE. The effect of acute MDMA administration on body temperature, serum corticosterone and neurotransmitter concentrations in male and female rats. *Human Psychopharmacol* 1995c, 10 : 373-383

MILLER DB, O'CALLAGHAN JP. Environment-, drug- and stress-induced alterations in body temperature affect the neurotoxicity of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 270 : 752-760

MORGAN AE, HORAN B, DEWEY SL, ASHBY CR JR. Repeated administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine augments cocaine's action on dopamine in the nucleus accumbens : a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1997, 331 : 1-3

NASH JF JR, MELTZER HY, GUDELSKY GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 245 : 873-879

NENCINI P, WOOLVERTON WL, SEIDEN LS. Enhancement of morphine-induced analgesia after repeated injections of methylenedioxyamphetamine. *Brain Res* 1988, 457 : 136-142

OBERLENDER R, NICHOLS DE. Drug discrimination studies with MDMA and amphetamine. *Psychopharmacol* 1988, 95 : 71-76

OBERLENDER R, NICHOLS DE. (+)-N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine as a discriminative stimulus in studies of 3,4-methylenedioxyamphetamine-like behavioral activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 255 : 1098-1106

PADICH RA, MCCLOSKEY TC, KEHNE JH. 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating : II. Effects of the 5-HT(2A) antagonist MDL 100,907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5-HT agonists in Wistar rats. *Psychopharmacol* 1996, 124 : 107-116

PAULUS MP, GEYER MA. The effects of MDMA and other methylenedioxy-substituted phenylalkylamines on the structure of rat locomotor activity. *Neuropsychopharmacol* 1992, 7 : 15-31

POLAND RE, LUTCHMANSINGH P, MCCRACKEN JT, ZHAO JP, BRAMMER GL et coll. Abnormal ACTH and prolactin responses to fenfluramine in rats exposed to single and multiple doses of MDMA. *Psychopharmacol* 1997, 131 : 411-419

REID LD, HUBBELL CL, TSAI J, FISHKIN MD, AMENDOLA CA. Naltrindole, a delta-opioid antagonist, blocks MDMA's ability to enhance pressing for rewarding brain stimuli. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, 53 : 477-480

RICOURTE GA, MARKOWSKA AL, WENK GL, HATZIDIMITRIOU G, WLOS J, OLTON DS. 3,4-Methylenedioxyamphetamine, serotonin and memory. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, 266 : 1097-1105

RIGDON GC, WEATHERSPOON JK. 5-Hydroxytryptamine 1A receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, 263 : 486-493

ROBINSON TE, CASTANEDA E, WHISHAW IQ. Effects of cortical serotonin depletion induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on behavior, before and after additional cholinergic blockade. *Neuropsychopharmacol* 1993, **8** : 77-85

ROMANO AG, HARVEY JA. Enhanced learning following a single, acute dose of MDA. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **44** : 965-969

ROMANO AG, HARVEY JA. MDMA enhances associative and nonassociative learning in the rabbit. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47** : 289-293

SCHECHTER MD. Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine upon discriminative behaviours. *Gen Pharmacol* 1991a, **22** : 889-893

SCHECHTER MD. Effect of MDMA neurotoxicity upon its conditioned place preference and discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1991b, **38** : 539-544

SCHECHTER MD. Drug-drug discrimination - stimulus properties of drugs of abuse upon a serotonergic-dopaminergic continuum. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **56** : 89-96

SCHECHTER MD. MDMA-like stimulus effects of hallucinogens in male Fawn-Hooded rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 265-270

SCHECHTER MD. « Candyflipping » : synergistic discriminative effect of LSD and MDMA. *Eur J Pharmacol* 1998, **341** : 131-134

SERIES HG, LE MASURIER M, GARTSIDE SE, FRANKLIN M, SHARP T. Behavioural and neuroendocrine responses to D-fenfluramine in rats treated with neurotoxic amphetamines. *J Psychopharmacol* 1995, **9** : 214-222

SIPES TA, GEYER MA. Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropharmacology* 1994, **33** : 441-448

SPANOS LJ, YAMAMOTO BK. Acute and subchronic effects of methylenedioxyamphetamine [(+/-)MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **32** : 835-840

SPANOS LJ, YAMAMOTO BK. Erratum : Acute and subchronic effects of methylenedioxyamphetamine [(+/-) MDMA]] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat (*Pharmacol Biochem Behav* 1989, **32** : 835-840). *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **34** : 697

YAU JLW, KELLY PAT, SHARKEY J, SECKL JR. Chronic 3, 4-methylenedioxyamphetamine administration decreases glucocorticoid and mineralocorticoid receptor, but increases 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor gene expression in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1994, **61** : 31-40

5

Effets neurotoxiques chez l'homme

Si la neurotoxicité de la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, ecstasy) semble bien établie chez l'animal, il n'en est pas de même chez l'homme puisque les effets aigus ou chroniques de la MDMA n'ont fait l'objet d'aucune étude systématique. Les données actuellement disponibles proviennent essentiellement de récits de cas uniques. Diverses réactions adverses ont ainsi été attribuées à l'utilisation de MDMA, incluant : attaques de panique, troubles dépressifs, suicides, troubles du comportement, flash-backs, troubles psychotiques. La MDMA a également été impliquée dans la survenue de complications organiques : rhabdomyolyse, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), insuffisance rénale aiguë, hépatite, coma. Sur le plan neurologique, des cas d'infarctus cérébral, d'hémorragie cérébrale ou de thrombose du sinus veineux ont été rapportés. Le tableau 5.I résume l'ensemble des effets induits par l'utilisation de MDMA tels qu'ils apparaissent dans la littérature (Cohen et Cocores, 1997).

La sévérité de ces complications et un nombre croissant de décès attribués à l'utilisation de MDMA ont largement contribué à attirer l'attention sur la neurotoxicité potentielle de cette drogue. L'interprétation des données rapportées dans la littérature reste cependant mal aisée.

Syndrome d'intoxication à la MDMA, syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques

De nombreuses publications ont documenté le tableau clinique du syndrome d'intoxication à la MDMA (Demirkiran et coll., 1996). Les symptômes les plus fréquents associent : altération de l'état mental (agitation, hallucinations), convulsions, hyperthermie, hypo ou hypertension, tachycardie, mydriase, rigidité, coagulopathie et rhabdomyolyse. Plus rarement, peuvent être observés une insuffisance rénale aiguë, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ou des perturbations hépatiques. L'évolution de ce syndrome est très variable : sur 26 cas répertoriés par Demirkiran et coll. (1996), on note 12 cas de décès, 12 cas de guérison complète, et 2 cas

Tableau 5.I : Effets induits par l'utilisation de MDMA (d'après Cohen et Cocores, 1997).

Intoxication aiguë	Manifestations psychologiques et/ou comportementales	Complications organiques
Dilatation pupillaire	Anxiété	Insuffisance rénale aiguë
Céphalées	Attaques de panique	Hémorragie
Nystagmus	Désorientation	Convulsions/Crises épileptiques
Dyspnée	Psychose	Hépatite
Nausées/Vomissements	Paranoïa	Rhabdomyolyse
Tachycardie	Dépression	Hyperthermie
Vision trouble	Hallucinations	Hypertension
Maux de reins	Idées suicidaires	Attaque d'apoplexie
Trismus/ Bruxisme	Fluctuations de l'humeur	Incontinence
Hypertonie	Stupeur catatonique	Coma
Transpiration	Dépersonnalisation	CIVD
Xérostomie	Déréalisation	Anémie aplasique

de guérison partielle. Une des caractéristiques du syndrome d'intoxication à la MDMA est la rapidité d'installation des symptômes, ceux-ci apparaissant 15 minutes à 6 heures après l'ingestion de la drogue. La sévérité du tableau clinique et l'évolution ne semblent corrélées ni à la régularité de l'utilisation de la drogue, ni aux doses ingérées. Ainsi, retrouve-t-on dans la littérature le cas d'un sujet ayant absorbé 47 comprimés d'ecstasy avec un taux plasmatique de MDMA de 7,72 mg/l qui n'a présenté qu'une hypertension avec tachycardie (Henry et coll., 1992). De même, un sujet qui avait absorbé 18 comprimés d'ecstasy avec un taux plasmatique de MDMA de 4,05 mg/l a survécu sans aucune complication (Roberts et Wright, 1994). A l'inverse, plusieurs publications font état de décès chez des sujets avec un taux plasmatique de MDMA relativement bas, de 0,05 à 1,26 mg/l (Dowling et coll., 1987 ; Chadwick et coll., 1991 ; Campkin et Davies, 1992 ; Henry et coll., 1992). On ne peut donc parler ici d'« overdose ». Ces données suggèrent l'existence d'une susceptibilité individuelle extrêmement variable, peut-être génétiquement déterminée, aux effets toxiques de la MDMA. Demirkiran et coll. (1996) évoquent l'hypothèse de « métaboliseurs lents » qui pourraient être génétiquement prédisposés au développement de tels effets.

Le syndrome d'intoxication à la MDMA a de nombreux symptômes communs avec le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques (tableau 5.II). Le syndrome sérotoninergique est un ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives, lié à l'augmentation de la transmission sérotoninergique dans le système nerveux central. Il résulte généralement de l'utilisation de molécules sérotoninergiques (en particulier de type

antidépresseur), seule ou associée à des inhibiteurs de la monoamine oxydase (Sternbach, 1991 ; Lane et Baldwin, 1997). Le syndrome malin est une complication rare, mais particulièrement redoutée, pouvant survenir avec n'importe quel neuroleptique (mis à part peut-être la chlorpromazine), quelles qu'en soient la voie d'administration et la posologie (Levenson, 1985). Cliniquement, le syndrome d'intoxication à la MDMA apparaît, pour certains auteurs, plus proche du syndrome sérotoninergique (rapidité d'installation des symptômes, hyperréflexie, diarrhée, rigidité modérée en dépit d'une élévation significative de l'activité créatine kinase) (Demirkiran et coll., 1996). Les limites entre le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques sont cependant imprécises, sans qu'il soit possible de dire s'ils constituent des pathologies frontières ou des diagnostics différentiels. Plusieurs publications font état de confusions diagnostiques entre les deux syndromes (Sandyk, 1986 ; Kline et coll., 1989 ; Graber et coll., 1994), ou encore de la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques liée à l'utilisation d'agents sérotoninergiques (Halman et Goldbloom, 1990).

Tableau 5.II : Syndrome d'intoxication à la MDMA, syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques.

Intoxication par la MDMA* (Demirkiran et coll., 1996)	Syndrome sérotoninergique (Sternbach, 1991)	Syndrome malin des neuroleptiques (Levenson, 1985)
Mode d'installation	Mode d'installation	Mode d'installation
rapide (15mn-6h)	rapide (qq h.)	progressif (3-9 jours)
Symptômes essentiels	Symptômes	Symptômes essentiels
agitation/hallucinations convulsions hyperthermie hypo ou hypertension tachycardie mydriase, rigidité coagulopathie rhabdomyolyse	agitation confusion/hypomanie myoclonies hyperréflexie transpiration frissons tremblements diarrhée incoordination fièvre	fièvre rigidité ↑activité créatine kinase
Symptômes conditionnels		Symptômes conditionnels
insuffisance rénale aiguë, SIADH, perturbations hépatiques		tachycardie hypo ou hypertension ta- chypnée altération de la conscience transpiration hyperleucocytose

* 26 cas répertoriés.

Hypothèses physiopathologiques

Les hypothèses physiopathologiques avancées pour expliquer le syndrome d'intoxication à la MDMA résultent à la fois des effets connus de la MDMA

sur les systèmes monoaminergiques centraux et des parentés cliniques observées entre le syndrome d'intoxication à la MDMA, le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques.

L'hypothèse sérotoninergique est généralement privilégiée. On sait en effet que la MDMA active la libération de la sérotonine stockée dans les vésicules présynaptiques et inhibe sa recapture, entraînant une augmentation de la concentration de sérotonine dans la fente synaptique. Chez l'animal, cet effet apparaît dans les minutes qui suivent l'administration de la MDMA, et est maximal en 1 à 3 heures (White et coll., 1996). Comme le syndrome sérotoninergique, le syndrome d'intoxication à la MDMA pourrait ainsi être lié à l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂ (Lane et Baldwin, 1997). Deux cas de syndrome sérotoninergique authentiques liés à l'utilisation de la MDMA associée à un inhibiteur de la monoamine oxydase (phénelzine) ont été publiés (Smilkstein et coll., 1987 ; Kaskey, 1992). Certains auteurs avancent l'hypothèse que l'utilisation fréquente de « *smart drinks* », boissons riches en acides aminés (en particulier en tryptophane), durant les « *rave parties* », pourrait favoriser la survenue du syndrome d'intoxication à la MDMA (Friedman, 1993). Par ailleurs, certaines études suggèrent l'existence d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique dans le syndrome malin des neuroleptiques (Tollefson et Garvey, 1984 ; Nisijima et Ishiguro, 1990).

Pour d'autres auteurs, le système dopaminergique pourrait être également impliqué dans la survenue de ces trois syndromes. Si les effets de la MDMA sur la dopamine apparaissent variables, l'augmentation de la biodisponibilité de la sérotonine, engendrée par la MDMA et les agents sérotoninergiques, pourrait affecter indirectement le fonctionnement des neurones dopaminergiques (White et coll., 1996 ; Ruty et Milroy, 1997). Le syndrome malin des neuroleptiques a primitivement été rattaché à une dysrégulation dopaminergique (Levenson, 1985). Aussi, pour Ames et coll. (1993), le syndrome d'intoxication à la MDMA, le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques, pourraient constituer les variantes cliniques d'un « spectre » d'effets secondaires commun à l'ensemble des molécules affectant l'équilibre de la balance sérotonine/dopamine.

Comme pour le syndrome malin des neuroleptiques, la parenté du syndrome d'intoxication à la MDMA avec le coup de chaleur et l'hyperthermie maligne est enfin également discutée (Screaton et coll., 1992). L'efficacité du dantrolène dans le syndrome d'intoxication à la MDMA (Singarajah et Lavies, 1992) et dans l'hyperthermie induite par la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) (Woods et Henry, 1992) est un argument indirect en faveur de ce rapprochement. Dans cette perspective, est évoquée l'hypothèse d'une perturbation du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique dans les fibres musculaires. L'existence d'une myopathie mitochondriale, génétiquement déterminée et cliniquement silencieuse, pourrait alors favoriser la survenue du syndrome d'intoxication à la MDMA (Larner, 1993).

Plusieurs cas de potentialisation possible par les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) de la survenue d'un syndrome sérotoninergique après la prise d'ecstasy ont été rapportés (Smilkstein et coll., 1987 ; Kaskey, 1992). D'ailleurs, Kokotos-Leonardi et Azmitia (1994) ont montré que la MDMA inhibe la monoxydase de type A, ce qui conduit à augmenter la concentration en sérotonine extracellulaire.

Complications neurologiques

A notre connaissance, seuls quelques cas d'accident neurologique mettant en cause la MDMA ont été rapportés dans la littérature.

Infarctus cérébral

Trois cas d'accident vasculaire cérébral d'origine ischémique ont été publiés. Dans un cas, le tableau clinique associe une hémiparésie droite et une dysphasie survenues brutalement 36 heures après la prise d'ecstasy. Le scanner cérébral et l'angiographie carotidienne confirment l'existence d'un infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (Manchanda et Connolly, 1993). Dans un autre cas, le tableau clinique associe une céphalée frontale et des vomissements apparus une heure après l'ingestion d'un comprimé d'ecstasy. L'examen neurologique, réalisé 10 jours plus tard, révèle une hémiparésie droite. Le scanner cérébral montre une hypodensité dans la région striatocapsulaire, correspondant à un infarctus (Hanyu et coll., 1995). Enfin, dans le troisième cas, le sujet présente des convulsions suivies d'un coma hyperthermique. Soixante-six heures après s'installe un tableau clinique de démence frontale. L'imagerie cérébrale (scanner, RMN) révèle l'existence d'une encéphalopathie atrophiante et de lésions cérébrales compatibles avec un accident vasculaire cérébral d'origine ischémique (Granato et coll., 1997).

Thrombose du sinus veineux cérébral

Rothwell et Grant (1993) rapportent le cas d'un sujet qui, 12 heures après avoir absorbé un comprimé d'ecstasy, a présenté des céphalées, une photophobie et une hyposensibilité au niveau du membre supérieur droit. Après une phase de rémission, les symptômes sont réapparus 12 jours plus tard. Le scanner cérébral est normal et l'angiographie montre une thrombose du sinus veineux cérébral.

Hémorragie cérébrale

Deux cas d'hémorragie cérébrale ont été publiés. Dans un cas, le sujet présente, 2 heures après la prise d'un comprimé d'ecstasy, une céphalée occipitale

violente. L'examen clinique retrouve des signes méningés. Le scanner cérébral montre une hémorragie sous-arachnoïdienne (Gledhill et coll., 1993). Dans l'autre cas, le tableau clinique associe des céphalées et des paresthésies au niveau du membre supérieur droit apparues quelques heures après la prise d'un comprimé d'ecstasy. Le lendemain, l'examen clinique retrouve une hémiparésie droite et une aphasie. Le scanner cérébral montre une hémorragie intra-cérébrale frontale et pariétale gauche avec un effet de masse (Hughes et coll., 1993).

Vascularite cérébrale

Bitsch et coll. (1996) rapportent le cas d'un sujet qui, après 5 jours d'hyperthermie, présente une crise convulsive généralisée, une désorientation et une altération de la vigilance. Le bilan biologique standard révèle l'existence d'un syndrome inflammatoire. Des perturbations diffuses non spécifiques sont retrouvées à l'EEG. L'IRM montre des lésions hyperdenses au niveau de la substance blanche généralisées à l'ensemble du cerveau. L'examen du LCR met en évidence une pléiocytose et une élévation des protéines. Après 10 jours de traitement, le sujet retrouve une conscience claire et révèle qu'il a consommé une quantité importante, mais non précisée, d'ecstasy quelques heures avant le début des troubles.

Imputabilité de l'ecstasy

L'hypothèse d'un lien entre ces accidents cérébraux et la prise d'ecstasy repose le plus souvent sur les éléments suivants :

- concordance de temps entre la prise d'ecstasy et la survenue des troubles ;
- présence, dans certains cas, d'éléments symptomatiques évoquant un syndrome d'intoxication à la MDMA ;
- absence de facteurs de risque, d'antécédents personnels ou familiaux particuliers ;
- négativité de la recherche d'autres facteurs étiologiques pouvant rendre compte de la survenue des troubles.

C'est donc essentiellement par défaut que la responsabilité de la MDMA est évoquée. A ce titre, plusieurs réserves doivent être faites.

Si certains auteurs indiquent les éléments qui ont guidé leur recherche étiologique (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine, cardiopathie, troubles de la coagulation, maladies infectieuses, etc), au vu des publications, il est en général impossible de dire si cette recherche a été exhaustive ou non. La recherche de l'utilisation de contraceptifs oraux lorsqu'il s'agit de jeunes filles (3 cas) n'est, par exemple, jamais mentionnée. Par ailleurs, on note que dans la plupart des cas, aucune analyse toxicologique n'a été réalisée. Les comprimés dits d'ecstasy contiennent, le plus souvent, d'autres substances en plus ou à la place de la MDMA (Winstock et King,

1996). Dans le seul cas où un prélèvement sanguin a été effectué, celui-ci a mis en évidence la présence d'amphétamines et non de MDMA (Hughes et coll., 1993). Dans le même ordre d'idée, on retrouve, dans deux cas, la notion de prise concomitante d'autres toxiques (alcool, LSD, cannabis), dont le rôle potentialisateur possible est évoqué par les auteurs (Manchanda et Connolly, 1993 ; Granato et coll., 1997). Enfin, il existe souvent d'autres conditions pathologiques associées qui ont incontestablement favorisé la survenue des troubles, comme une possible anoxie cérébrale et une image séquellaire d'un accident ischémique ancien dans l'un des cas d'infarctus cérébral (Granato et coll., 1997), une déshydratation sévère dans le cas de thrombose du sinus veineux cérébral (Rothwell et Grant, 1993), un anévrisme de l'artère communicante postérieure mis en évidence à l'angiographie carotidienne et un angiome découvert lors de l'intervention neurochirurgicale dans les deux cas d'hémorragie cérébrale (Gledhill et coll., 1993 ; Hughes et coll., 1993).

Hypothèses physiopathologiques

Si ces publications suggèrent l'existence d'un lien entre la prise d'ecstasy et la survenue d'accidents neurologiques aigus, les mécanismes par lesquels la MDMA pourrait agir, demeurent inconnus. La plupart des auteurs font référence à des données expérimentales ou cliniques se rapportant à d'autres drogues : effet vasoconstricteur de l'alcool et des drogues stimulantes (Gorelick, 1990), micro-infarctus, micro-hémorragies, réactions inflammatoires de type hypersensibilité retardée provoquées par les amphétamines (Kalant et Kalant, 1979 ; Salanova et Taubner, 1984). Des travaux récents ont cependant montré que, chez le rat, la MDMA pouvait induire des perturbations dans le contrôle cérébro-vasculaire (Kelly et coll., 1994, 1995), vraisemblablement en rapport avec la déplétion sérotoninergique.

Complications psychopathologiques

De nombreuses publications font état de complications psychiatriques liées à l'utilisation de MDMA. Leur synthèse s'avère cependant difficile. Les tableaux cliniques décrits sont souvent complexes, associant de multiples symptômes et/ou syndromes. Les systèmes nosologiques utilisés varient d'un auteur à l'autre, un même vocable pouvant recouvrir diverses réalités cliniques. Pour cette analyse, seules les études contrôlées et les publications dans lesquelles le diagnostic apparaît clairement ont été retenues.

Troubles du sommeil

Cliniquement, les effets de l'ecstasy sur le sommeil sont bien connus et peuvent persister à long terme : insomnie (difficultés d'endormissement),

inversion du rythme veille/sommeil, cauchemars, hallucinations hypnagogiques, bruxisme (Mc Cann et Ricaurte, 1991). Deux études contrôlées se sont intéressées aux effets de cette classe de substances psychoactives sur les paramètres du sommeil. La première étude a porté sur 23 sujets utilisateurs réguliers de MDMA et 22 sujets contrôles, appariés pour l'âge et le sexe. Seules une diminution significative de la durée totale de sommeil et une diminution significative de la durée du sommeil lent (portant essentiellement sur le stade 2 du sommeil lent léger) sont observées chez les utilisateurs de MDMA (Allen et coll., 1993). La deuxième étude est une étude en double aveugle, 3,4-méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA) versus placebo, portant sur 6 sujets volontaires sains et utilisant la méthode du *cross-over*. Les résultats montrent qu'à la dose de 140 mg, la MDEA induit une diminution significative de la durée totale de sommeil, une augmentation significative de la durée des éveils intra-sommeil, une suppression du sommeil paradoxal, et, chez certains sujets, des perturbations des cycles de sommeil (allongement des périodes de sommeil lent léger, survenue de périodes de sommeil lent profond dans la deuxième partie de la nuit). Ce profil de sommeil obtenu avec la MDEA est tout à fait comparable à celui observé avec les drogues stimulantes (Gouzoulis et coll., 1992).

Troubles psychotiques

Douze cas de troubles psychotiques secondaires à l'utilisation de MDMA ont été répertoriés, sous des appellations diverses : psychose paranoïaque, psychose atypique récurrente, psychose chronique atypique. Sur le plan clinique, les idées délirantes dominent, essentiellement à thèmes de persécution, référence, grandeur, transformations corporelles, infidélité. Les phénomènes hallucinatoires sont rares : dans un seul cas, des hallucinations cénesthésiques sont notées. Ces idées délirantes génèrent, en général, une anxiété importante (à l'origine d'une tentative de suicide dans un cas), mais ne s'accompagnent pas de troubles de l'humeur. Dans onze cas, l'état clinique du patient s'est nettement amélioré sous traitement neuroleptique. Ces troubles évoluent, cependant, le plus souvent sur un mode chronique, avec des phases d'exacerbation, parfois favorisées par une nouvelle prise d'ecstasy, entrecoupées de périodes de rémission (Schifano, 1991 ; Creighton et coll., 1991 ; Mc Guire et Fahy, 1991 ; Mc Guire et coll., 1994).

Flash-backs

Cinq cas de trouble des perceptions post-ecstasy ont été rapportés, associant des symptômes perceptifs (illusions ou hallucinations visuelles) et une anxiété importante, de durée brève, se répétant à distance de la prise de la drogue (Creighton et coll., 1991 ; Mc Guire et coll., 1994).

Attaques de panique

L'ecstasy semble capable d'induire des attaques de panique. Sur les neuf cas rapportés, huit ont présenté une symptomatologie typique. Dans un cas, les attaques de panique s'accompagnaient d'un intense sentiment de dépersonnalisation et de déréalisation et de symptômes perceptifs (illusions visuelles). Ces attaques de panique sont parfois limitées à la prise d'ecstasy, avec ou sans récurrence lors de la consommation ultérieure de la drogue ou d'autres toxiques. Dans certains cas, l'évolution se fait sur un mode chronique vers un authentique trouble panique, pouvant s'enrichir secondairement de conduites d'évitement (agoraphobie) et d'un syndrome dépressif. Ces attaques de panique répondent favorablement aux traitements pharmacologiques classiquement utilisés dans de tels cas (antidépresseurs sérotoninergiques, alprazolam, bêta-bloquants) (Whitaker-Azmitia et Aronson, 1989 ; Mc Cann et Ricaurte, 1992 ; Pallanti et Mazzi, 1992 ; Mc Guire et coll., 1994).

Dépression

Deux cas de syndrome dépressif majeur (de type mélancolique), survenus immédiatement après la prise d'ecstasy ou à distance de celle-ci, ont été publiés (Benazzi et Mazzoli, 1991 ; Mc Guire et coll., 1994). Comme l'ecstasy affecte le fonctionnement du système sérotoninergique impliqué dans le contrôle de l'humeur, Price et coll. (1989) ont étudié les réponses neuroendocriniennes et émotionnelles à l'injection intraveineuse de L-tryptophane, chez 9 sujets utilisateurs réguliers de MDMA et 9 sujets témoins sains appariés pour l'âge et le sexe. Les résultats montrent, chez les utilisateurs de MDMA, une diminution non significative de la réponse de la prolactine à l'injection de L-tryptophane, sans différence dans les réponses émotionnelles.

Troubles de la personnalité

Dans le même ordre d'idée, le système sérotoninergique étant connu pour sous-tendre certains facteurs de personnalité (impulsivité, agressivité), Mc Cann et coll. (1994) ont étudié le fonctionnement sérotoninergique et le profil de personnalité chez 30 sujets utilisateurs réguliers de MDMA et 28 sujets contrôles appariés pour l'âge, le sexe et le niveau socio-économique. Les résultats montrent, chez les utilisateurs de MDMA, une diminution significative des taux de 5-HIAA dans le LCR. Aucune différence n'est cependant retrouvée, entre les deux groupes, dans les autres épreuves explorant le fonctionnement du système sérotoninergique (réponse de la prolactine au L-tryptophane, tests à la douleur). Par ailleurs, les résultats issus de l'analyse des auto-questionnaires de personnalité apparaissent contraires à ceux attendus : une fois l'effet sexe contrôlé, les scores obtenus aux échelles d'impulsivité et d'hostilité apparaissent significativement plus faibles chez les utilisateurs de MDMA.

Imputabilité de l'ecstasy

La question de la responsabilité de la MDMA dans la survenue des troubles psychiatriques amène les mêmes commentaires que ceux faits à propos des complications neurologiques.

La latence de survenue des troubles par rapport à la dernière prise d'ecstasy apparaît extrêmement variable, de quelques heures à plusieurs mois. Aucune corrélation n'est retrouvée entre la survenue des troubles, la régularité de l'utilisation de la drogue et l'importance des doses ingérées. Les données se rapportant à l'analyse toxicologique ne permettent pas non plus de conclure : elles peuvent être absentes, négatives, ou montrer effectivement la présence de MDMA ou d'autres toxiques. Concernant ce dernier point, il est à noter que dans quinze cas (sur les vingt-huit répertoriés ici), on retrouve la notion de prise concomitante d'autres substances psychoactives (alcool, cannabis, LSD, cocaïne, amphétamines, benzodiazépines), également susceptibles d'induire de tels troubles (Lowinson et coll., 1992).

Par ailleurs, le problème se pose de savoir si la MDMA est capable d'induire « de novo » un trouble psychiatrique, ou si elle agit comme facteur déclenchant ou précipitant sur un terrain préalablement déjà vulnérable. Chez un sujet ayant développé un trouble psychotique, les auteurs notent dans ses antécédents la survenue antérieure d'un épisode psychotique à la suite de la prise d'amphétamines et l'existence d'un trouble schizophrénique chez sa mère (Mc Guire et Fahy, 1991). Chez deux sujets ayant développé un trouble panique, il est fait mention d'événements de vie stressants récents (divorce, déménagement, changement de métier) ayant pu précipiter l'apparition du trouble (Pallanti et Mazzi, 1992). Dans les vingt-cinq autres cas, aucun antécédent personnel ou familial ni aucun facteur organique n'est retrouvé. Cependant, ceci pose la question de la validité et de la fiabilité de la méthode de recueil des données utilisée. Dans la plupart des cas, les données sont recueillies à partir d'un entretien libre avec le patient, sans utilisation d'instruments d'évaluation standardisés ni d'examen systématique de tous les membres de la famille. De plus, des domaines entiers de la psychopathologie (tempérament, style cognitif, etc) ne sont pas explorés. C'est dire que de nombreuses réserves peuvent être faites sur la qualité, l'exhaustivité et la pertinence des données présentées.

Hypothèses physiopathologiques

Tous les auteurs, sans exception, font référence aux données expérimentales obtenues chez l'animal concernant les effets de la MDMA sur le système sérotoninergique. Schématiquement, ces effets peuvent être regroupés en deux phases (Schmidt et Kehne, 1990 ; Wilson et coll., 1993 ; White et coll., 1996) :

- une phase de déplétion intra-neuronale aiguë, liée à la libération de la sérotonine stockée dans les vésicules présynaptiques et à l'inhibition de la

recapture de la sérotonine ainsi libérée dans la fente synaptique, apparaissant quelques heures après l'administration de la drogue ;

- une phase neurotoxique, se caractérisant par la dégénérescence des neurones sérotoninergiques, et qui pourrait être liée à l'action d'un métabolite de la MDMA.

Si la MDMA semble capable d'induire, *in vitro*, la mort des cellules sérotoninergiques humaines (Simantov et Tauber, 1997), chez l'homme, ses effets *in vivo* ne peuvent être appréhendés qu'indirectement à partir de l'étude de certains marqueurs et de l'observation clinique. La mise en évidence récente par *PET scan* d'une baisse de densité du transporteur de la sérotonine (5-HTT) (Szabo et coll., 1997) et la diminution de concentration d'un métabolite de la sérotonine (5-HIAA) rapportée chez les consommateurs réguliers d'ecstasy (McCann et coll., 1994) ne constituent pas une preuve définitive de l'existence mais néanmoins une forte présomption d'une perte neuronale. A ce titre, il est vrai que le système sérotoninergique apparaît impliqué dans tous les troubles psychiatriques décrits. De même, la variabilité des temps de latence observés entre la prise d'ecstasy et la survenue des troubles pourrait-elle correspondre aux deux phases précédemment citées (Mc Cann et Ricaurte, 1991). Enfin, certains auteurs soulignent la complexité des tableaux cliniques présentés, les perturbations retrouvées impliquant généralement plusieurs fonctions sous contrôle sérotoninergique (humeur, anxiété, agressivité, sommeil, appétit, douleur) (Mc Cann et Ricaurte, 1991 ; Schifano, 1991). A ces arguments, on peut cependant opposer les résultats peu probants issus des quelques études contrôlées réalisées chez l'homme (Price et coll., 1989 ; Mc Cann et coll., 1994).

Bien que non évoqués, d'autres mécanismes d'action pourraient être en jeu. Les troubles psychotiques décrits partagent avec les psychoses amphotaminiques de nombreuses caractéristiques communes, tant sur le plan clinique que sur le plan évolutif (Ellinwood et Kilbey, 1977). Ces similitudes suggèrent l'intervention du système dopaminergique, dont le fonctionnement peut être altéré par la MDMA (Schmidt et Kehne, 1990 ; White et coll., 1996). La MDMA perturbe également le fonctionnement de certains systèmes peptidergiques (neurotensine, substance P, dynorphines) (Hanson et coll., 1989), intervenant dans de nombreuses fonctions physiologiques et probablement impliqués dans les troubles schizophréniques (Epelbaum, 1995). Enfin, l'atypicité d'un des cas de trouble panique (phénomènes de dépersonnalisation et de déréalisation, illusions visuelles) doit faire envisager une possible épilepsie temporale, révélée à l'occasion de la prise de la drogue (Boulenger, 1987).

En conclusion, si la neurotoxicité de la MDMA chez l'homme apparaît vraisemblable, de nombreuses questions restent encore actuellement sans réponse. Plusieurs hypothèses physiopathologiques, non exclusives les unes

des autres, sont possibles. Les perturbations du système sérotoninergique induites par la MDMA pourraient, dans un premier temps, se traduire uniquement par des altérations subcliniques des fonctions cognitives. Leurs effets ne deviendraient cliniquement manifestes qu'ultérieurement, une fois un certain seuil atteint. Divers facteurs pourraient alors favoriser cette décompensation : répétition de l'utilisation de la MDMA, vieillissement, circonstances requérant la mobilisation du système sérotoninergique (Green et Goodwin, 1996). Il est possible aussi que la susceptibilité individuelle aux effets toxiques de la MDMA soit extrêmement variable. Dans cette perspective, se pose le problème de la nature des facteurs de vulnérabilité susceptibles de donner à la MDMA le rôle d'un agent pathogène. Les conditions environnementales, les toxiques associés pourraient également intervenir. Enfin, si l'hypothèse sérotoninergique est généralement privilégiée, les mécanismes exacts au travers desquels s'exercerait la toxicité de la MDMA demeurent inconnus.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN RP, Mc CANN UD, RICAURTE GA. Persistent effects of (+) 3,4- methylenedioxyamphetamine (MDMA, « ecstasy ») on human sleep. *Sleep* 1993, **16** : 560-564
- AMES D, WIRSHING WC, FRIEDMAN R. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome - A possible link ? *JAMA* 1993, **269** : 869-870
- BENAZZI F, MAZZOLI M. Psychiatric illness associated with « ecstasy ». *Lancet* 1991, **338** : 1520
- BITSCH A, THIEL A, RIECKMANN P, PRANGE H. Acute inflammatory CNS disease after MDMA (« ecstasy »). *Eur Neurol* 1996, **36** : 328-329
- BOULENGER JP. L'attaque de panique : Un nouveau concept ? Château du loir : Ed. J. P. Goureau, 1987
- CADET JL, BRANNOCK C. Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems. *Neurochem Int* 1998, **32** : 117-131
- CAMPKIN NTA, DAVIES UM. Another death from ecstasy. *J R Soc Med* 1992, **85** : 61
- CHADWICK IS, LINSLEY A, FREEMONT AJ, DORAN B. Ecstasy, 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med* 1991, **84** : 371-374
- COHEN RS, COCORES J. Neuropsychiatric manifestations following the use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA ; « ecstasy »). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997, **21** : 727-734
- CREIGHTON FJ, BLACK DL, HYDE CE. « Ecstasy », psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991, **159** : 713-715
- DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J, DEAN JM. Ecstasy intoxication : An overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996, **19** : 157-164

DOWLING GP, MC DONOUGH ET, BOST RO. « Eve » and « ecstasy ». A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987, **257** : 1615-1617

ELLINWOOD EH, KILBEY MM. Chronic stimulant models of psychosis. In : HANIN I, USDIN E, eds. *Animal models of psychiatry*. New York : Pergamon Press, 1977

EPELBAUM J. *Neuropeptides et neuromédiateurs* (2^e ed). Paris, Ed. INSERM, 1995

FRIEDMAN R. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome - A possible link ? *JAMA* 1993, **269** : 869-870

GLEDHILL JA, MOORE D, BELL D, HENRY JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1036-1037

GORELICK PB. Stroke from alcohol and drug abuse. *Postgrad Med* 1990, **88** : 171-178

GOUZOULIS E, STEIGER A, ENSSLIN M, KOVAR A, HERMLE L. Sleep EEG effects of 3,4-methylenedioxyethamphetamine (MDE ; « eve ») in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1992, **32** : 1108-1117

GRABER MA, HOENS TB, PERRY PJ. Sertraline - phenelzine drug interaction : a serotonin syndrome reaction. *Ann Pharmacother* 1994, **28** : 732-735

GRANATO P, WEILL S, REVILLON JJ. Ecstasy and dementia in a young subject. *Eur Psychiatry* 1997, **12** : 369-371

GREEN AR, GOODWIN GM. Ecstasy and neurodegeneration. Ecstasy's long term effects are potentially more damaging than its acute toxicity. *Br Med J* 1996, **312** : 1493-1494

HALMAN M, GOLDBLOOM DS. Fluoxetine and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 518 - 521

HANSON GR, SONSALLA P, LETTER A, MERCHANT KM, JOHNSON M et coll. Effects of amphetamine analogs on central nervous system neuropeptide systems. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 259-269

HANYU S, IKEGUCHI K, IMAI N, YOSHIDO M. Cerebral infarction with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy ») abuse. *Eur Neurol* 1995, **35** : 173

HENRY JA, JEFFREYS KJ, DAWLING S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy »). *Lancet* 1992, **340** : 384-387

HUGHES JC, Mc CABE M, EVANS RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of « ecstasy ». *Arch Emerg Med* 1993, **10** : 372-374

KALANT H, KALANT O. Death in amphetamine users : Causes and rates. In : Smith DE, ed. *Amphetamine use, misuse, and abuse*. Boston : G. K. Hall & Co., 1979 : 169-188

KASKEY GB. Possible interaction between MAOI and « ecstasy ». *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 411-412

KELLY PAT, RITCHIE IM, SANGRA M, CURSHAM MJA, DICKSON EM et coll. Hyperaemia in rat neocortex produced by acute exposure to methylenedioxymethamphetamine. *Brain Res* 1994, **665** : 315-318

KELLY PAT, RITCHIE IM, MCBEAN DE, SHARKEY J, OLVERMAN MJ. Enhanced cerebrovascular responsiveness to hypercapnia following depletion of central serotonergic terminals. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995, **15** : 706-713

KLINE SS, MAURO LS, SCALA-BARNETT DM, ZICK D. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharmacol* 1989, **8** : 510-514

KOKOTOS-LEONARDI ET, AZMITIA EC. MDMA (Ecstasy) inhibition of MAO type A and type B : Comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacol* 1994, **10** : 231-238

LANE R, BALDWIN D. Selective serotonin reuptake inhibitor - induced serotonin syndrome : Review. *J Clin Psychopharmacol* 1997, **17** : 208-221

LARNER AJ. Dantrolene and « ecstasy » overdose. *Anaesthesia* 1993, **48** : 179-180

LEVENSON JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1137-1145

LOWINSON JH, RUIZ P, MILLMAN RB, LANGROD JG. Substance abuse. In : A comprehensive textbook (2nd ed). Baltimore : Williams & Wilkins, 1992

MANCHANDA S, CONNOLLY MJ. Cerebral infarction in association with ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993, **69** : 874-875

Mc CANN UD, RICAURTE GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+) methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy ») in recreational users. *J Clin Psychopharmacol* 1991, **11** : 302-305

Mc CANN UD, RICAURTE GA. MDMA (« ecstasy ») and panic disorder : Induction by a single dose. *Biol Psychiatry* 1992, **32** : 950-953

Mc CANN UD, RICAURTE GA. Reinforcing subjective effects of (+) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy ») may be separable from its neurotoxic actions : Clinical evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1993, **13** : 214-217

Mc CANN UD, RIDENOUR A, SHAHAM Y, RICAURTE GA. Serotonin neurotoxicity after (+) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA ; « ecstasy ») : A controlled study in humans. *Neuropsychopharmacol* 1994, **10** : 129-138

Mc GUIRE P, FAHY T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA (« ecstasy »). *Br Med J* 1991, **302** : 697

Mc GUIRE PK, COPE H, FAHY TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy »). *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 391-395

NISIJIMA K, ISHIGURO T. Neuroleptic malignant syndrome : A study of CSF monoamine metabolism. *Biol Psychiatry* 1990, **27** : 280-283

PALLANTI S, MAZZI D. MDMA (ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992, **32** : 91-95

PRICE LH, RICAURTE GA, KRYSTAL JH, HENINGER GR. Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3, 4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 20-22

ROBERTS L, WRIGHT H. Survival following intentional massive overdose of « ecstasy ». *J Acad Emerg Med* 1994, **11** : 53-54

- ROTHWELL PM, GRANT R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by « ecstasy ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1035
- RUTTY GN, MILROY CM. The pathology of the ring-substituted amphetamine analogue 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine (MDMA, « ecstasy »). *J Pathol* 1997, **181** : 255-256
- SALANOVA V, TAUBNER R. Intracranial haemorrhage and vasculitis secondary to amphetamine use. *Postgrad Med J* 1984, **60** : 429-430
- SANDYK RL. Dopa induced « serotonin syndrome » in a parkinsonian patient on bromocriptine. *J Clin Psychopharmacol* 1986, **6** : 194-195
- SCHIFANO F. Psychose atypique chronique liée à l'utilisation de MDMA (« ecstasy »). *Lancet* 1991, **338** : 1335
- SCHMIDT CJ, KEHNE JH. Neurotoxicity of MDMA : Neurochemical effects. *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 665-681
- SCREATON GR, SINGER M, CAIRNS HS, THRASHER A, SARNER M, COHEN SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (« ecstasy ») abuse. *Lancet* 1992, **339** : 677-678
- SIMANTOV R, TAUBER M. The abused drug MDMA (ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells. *FASEB J* 1997, **11** : 141-146
- SINGARAJAH C, LAVIES NG. An overdose of ecstasy : A role for dantrolene. *Anaesthesia* 1992, **47** : 686-687
- SMILKSTEIN MJ, SMOLINSKE SC, RUMACK BH. A case of MAO inhibitor/MDMA interaction : Agony after ecstasy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987, **25** : 149-159
- STERNBACH H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 705-713
- SZABO Z, SCHEFFEL IL, McCANN RF et coll. Reductions of 5-HT transporters in MDMA users observed using PET with [C-II](+)McN5652. *Society for Neuroscience* 1997, vol 23, Ab 123-2
- TOLLEFSON GD, GARVEY MJ. The neuroleptic malignant syndrome and central dopamine metabolites. *J Clin Psychopharmacol* 1984, **4** : 150-153
- WHITAKER-AZMITIA PM, ARONSON TA. « Ecstasy » (MDMA) - induced panic. *Am J Psychiatry* 1989, **149** : 119
- WHITE SR, OBRADOVIC T, IMEL KM, WHEATON MJ. The effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA, « ecstasy ») on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1996, **49** : 455-479
- WILSON MA, MAMOUNAS LA, FASMAN KH, AXT KJ, MOLLIVER ME. Reactions of 5-HT neurons to drugs of abuse : Neurotoxicity and plasticity. *NIDA Res Monogr* 1993, **136** : 155-187
- WINSTOCK AR, KING LA. Ecstasy and neurodegeneration. Tablets often contain substances in addition to, or instead of, ecstasy. *Br Med J* 1996, **313** : 423-424
- WOODS JD, HENRY JA. Hyperpyrexia induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (« eve »). *Lancet* 1992, **340** : 305

6

Complications à expression périphérique chez l'homme

Les complications périphériques décrites après prise d'ecstasy peuvent être graves, voire mortelles. Il est important de les connaître afin de les prévenir ou de les traiter sans retard. Les composés le plus souvent présents dans les comprimés d'ecstasy sont la MDMA (méthylène dioxyméthamphétamine) et ses deux homologues MDA (méthylène dioxyméthamphétamine) et MDEA (méthylène dioxyéthylamphétamine). Ce sont exclusivement ces composés qui seront pris en considération dans l'analyse des effets toxiques somatiques. Afin de mettre en lumière la réalité clinique des complications périphériques, il est important de réaliser une analyse minutieuse des cas publiés. Le mécanisme de survenue de ces complications n'est pas encore totalement éclairci, mais implique, sans doute, une prédisposition pharmacogénétique des patients.

Méthodologie de l'analyse

Les observations médicales d'effet toxique survenu après la prise d'ecstasy, rapportées dans la littérature, sont analysées et évaluées quant à leur imputabilité et gravité. De fabrication illicite, les comprimés d'ecstasy peuvent comporter différentes substances associées ou en remplacement des composés essentiels MDMA, MDA, MDEA. Tenant compte de ces « confusions » toujours possibles, les observations analysées tiennent particulièrement compte des analyses toxicologiques pratiquées afin d'attribuer les complications somatiques rapportées à ces dérivés eux-mêmes.

Imputabilité

Chacune des observations rapportées dans la littérature est analysée pour son imputabilité (I) selon la méthode de référence utilisée en pharmacovigilance (Bégaud et coll., 1985) avec des critères chronologiques, sémiologiques et analytiques adaptés au cas particulier des dérivés de la dioxyméthylène amphetamine. Chaque critère est évalué en nombre de points qui, additionnés, permettent de définir un score global pour chacune des observations, facilitant ainsi la comparaison des cas entre eux.

Critères chronologiques

Le délai d'apparition des symptômes après la prise d'ecstasy et la régression à l'arrêt (sauf lésions irréversibles) sont pris en considération. L'imputabilité est :

- Possible si délai \geq un jour 1 point
- Suggérée si délai d'une ou plusieurs heures 2 points
- Vraisemblable s'il y a récurrence à la reprise d'ecstasy 3 points

Critères sémiologiques (clinique et paraclinique)

La sémiologie est appréciée en :

- Sémiologie non caractéristique 1 point
- Sémiologie compatible, mais diagnostics différentiels non (ou seulement partiellement) éliminés 2 points
- Sémiologie caractéristique et diagnostics différentiels éliminés 3 points

Critères analytiques

Les analyses pour la recherche des produits toxiques présents chez l'intoxiqué :

- N'ont pas été effectuées 0 point
- Dérivés amphétaminiques non mis en évidence, ni autre toxique 1 point
- Détection immunochimique des dérivés amphétaminiques ; pas d'autre toxique 2 points
- Identification et/ou dosage spécifique des dérivés amphétaminiques 3 points

Calcul de l'imputabilité

Quand les scores obtenus varient :

- de 7 à 9 : l'imputabilité est vraisemblable
- de 5 à 7 : l'imputabilité est probable
- de 3 à 4 : l'imputabilité est douteuse

Les observations présentant un score inférieur à 3 ne sont pas retenues dans l'analyse.

Gravité

La gravité (G) est estimée suivant les grades définis pour la pharmacovigilance par l'OMS.

- grade 1 : effet rapidement réversible - pas de consultation médicale
- grade 2 : effet ayant motivé une consultation médicale
- grade 3 : effet ayant motivé une hospitalisation
- grade 4 : effet ayant motivé une hospitalisation dans un secteur de soins intensifs ou un service hautement spécialisé - guérison

- grade 5 : effet ayant laissé persister des séquelles
- grade 6 : effet ayant entraîné le décès.

Observations analysées

Plus de 100 observations sont analysées en détails (Annexe : tableaux I, II, III, IV). Il en émerge trois entités cliniques exceptionnelles, constituant les complications somatiques essentielles dues à la MDMA :

- Le syndrome d'hyperthermie, avec 38 observations ;
- Les hépatites, avec 35 observations ;
- Les hyponatrémies, avec 11 observations.

D'autres effets cliniques de moindre importance sont également décrits, ainsi que les quelques intoxications aiguës chez l'adulte et le petit enfant.

Syndrome d'hyperthermie, rhabdomyolyse (SHR)

Au total, 38 observations sont analysées dans le tableau I (Annexe). L'origine géographique de ces cas est majoritairement la Grande Bretagne avec 32 cas rapportés (Chadwick et coll., 1991 ; Henry et coll., 1992 ; Woods et Henry, 1992 ; Screatton et coll., 1992 ; Campkin et Davies, 1992 ; Barrett, 1992, 1993 ; Nimmo et coll., 1993 ; Logan et coll., 1993 ; Tehan et coll., 1993 ; Webb et Williams, 1993 ; Watson et coll., 1993 ; Walsh et coll., 1994 ; Lehman et coll., 1995 ; Box et coll., 1997 ; Dar et McBrien, 1996 ; Coore, 1996 ; Cox et Williams, 1996 ; Hall et coll., 1996 ; Murthy et coll., 1997 ; Montgomery et Myerson, 1997 ; Williams et Unwin, 1997). Les six autres cas sont décrits en Australie (Williams et coll., 1997), Irlande (Mc Coy et coll., 1994 ; O'dwyer et coll., 1995), Italie (Fineschi et Masti, 1996), Etats-Unis (Brown et Osterloh, 1987 ; Demirkiran et coll., 1996).

Ces observations concernent 26 hommes d'âge moyen 21,6 ans (extrêmes 16/36) et 10 femmes d'âge moyen 22,6 ans (extrêmes 16/32). Deux observations ne comportaient pas d'indications sur le sexe et l'âge (obs. 11, 12). Les antécédents médicaux sont rarement précisés et, quand ils le sont, font référence à un état de bonne santé. Aucun des jeunes gens n'est présenté comme alcoolique ou usager de drogue dite dure. Un seul est paraplégique après un traumatisme (obs. 32). La répartition des observations d'hyperthermie/rhabdomyolyse en fonction de leur imputabilité (I) et de leur gravité (G) est présentée dans le tableau 6.I.

Ainsi, 25 observations peuvent être considérées comme vraisemblablement en rapport avec la prise de MDMA, de MDA ou de MDEA (imputabilité ≥ 7). Sept d'entre elles ont eu une évolution mortelle et deux se sont accompagnées de séquelles (tableau 6.II). La majorité des victimes (34) ont été traitées à l'hôpital en service de soins intensifs.

Tableau 6.I : Répartition des observations d'hyperthermie-rhabdomyolyse selon leur gravité et leur imputabilité.

Imputabilité	3	4	5	6	7	8	9	Total
<u>Gravité</u>								
3	0	0	2	0	1	1	0	4
4	1	4	3	1	3	11	0	23
5	0	0	1	0	0	2	0	3
6	0	0	0	1	1	6	0	8
Total	1	4	6	2	5	20	0	38

Les circonstances de l'intoxication sont importantes à relever. Un SHR peut survenir :

- dès la première prise d'ecstasy, dans 4 observations (obs. 7, 8, 28, 30) ;
- alors que les prises précédentes avaient été bien tolérées, dans 9 observations (obs. 1, 9, 10, 16, 25, 27, 29, 32, 36), à une exception près, chez une jeune fille de 16 ans qui ressentit un « malaise » au premier comprimé et décédait après la prise du second (obs. 2) ;
- alors que l'ami, ayant sûrement consommé en même temps le même produit, n'a présenté aucun effet toxique, dans 3 observations (obs. 1, 16, 32) ;
- dans la plupart des cas quand l'ecstasy est prise avant ou au cours d'une soirée de danse, créant des conditions favorables à la survenue d'une hyperthermie ;
- au cours d'un effort musculaire prolongé pouvant dépasser le seuil de fatigue acceptable, favorisé par l'effet psychostimulant de l'ecstasy ;
- dans une ambiance surchauffée et dans une foule.

Si ces facteurs environnementaux sont considérés comme déterminants par certains auteurs, il est cependant intéressant de remarquer que 3 cas sont survenus sans qu'il y ait eu effort musculaire (obs. 1, 22, 32).

Le nombre de comprimés d'ecstasy ingérés va de moins de 1 à 10 au cours d'une soirée (tableau 6.III). Toutefois, ceci ne renseigne pas sur les quantités de MDMA réellement absorbées, puisque celles-ci varient d'un comprimé à l'autre. Tous les comprimés contiennent cependant des dérivés de la méthylène-dioxyamphétamine mis en évidence par les analyses toxicologiques.

Seuls trois comprimés ont été analysés, sans toutefois d'évaluation quantitative :

- obs. 1 : cp de MDMA à 99 %
- obs. 6 : cp de MDA (++) avec MDMA (Eve)
- obs. 22 : cp de MDA

Tableau 6.II : Cas de SHR ayant entraîné un décès ou des séquelles.

Auteurs Pays n° observation	Patients Sexe/âge Prise d'ecstasy	Premiers symptômes	Analyses toxicologiques (µg/l)	Evolution I/G
Chadwick et coll., 1991 GB - n° 2	F 16 2 cp	Convulsions 42 °C Coma	MDMA sang : 424 urines : 28 000	CIVD H36 : décès I8/G6
Screaton et coll., 1992 GB - n° 7	H 19 1 cp	43,3 °C Coma en 15 mn	MDMA + amphétamines (traces) sang et urines	CIVD Décès I7/G6
Campkin et Davies, 1992 GB - n° 10	H 18 3 cp	Convulsions Coma 42 °C	MDMA sang : 1 260	CIVD H5 : décès I8/G6
Webb et Williams, 1993 GB - n° 17	H 20 ?	Agressivité Tachycardie 40,2 °C	MDMA sang et urines	CIVD J36 : séquelles SNC I8/G5
Watson et coll., 1993 GB - n° 18	H 16 ?	Convulsions 42 °C Coma	MDMA sang et urines	CIVD J6 : décès I8/G6
Dar et McBrien, 1996 GB - n° 29	H 17 10 cp + alcool	Confusion Agressivité 41 °C Coma vigile	MDMA (autopsie) sang : 2 300 foie : 1 200 µg/kg	CIVD H6 : décès I8/G6
Coore, 1996 GB - n° 30	F 18 1 cp	Vomissements Crampes jambes Hallucinations 43 °C	MDMA et MDA urines MDA sang : 246	CIVD J8 : décès I8/G6
Cox et Williams, 1996 GB - n° 31	H 22 2,5 cp + haschich	Vomissements Convulsions 41,8 °C	MDMA, MDEA, MDA sang : 555, 490, 240 asp gastr : 2 090, 250, 111 urines : 14 300, 69 000, 1 750 sang fémoral* : 430, 300, 250 (*à l'autopsie)	CIVD H17 : décès I8/G6
Demirkiran et coll., 1996 USA - n° 34	F 19 1 cp	Nausées Désorientation Convulsions Piloérection	MDMA sang et urines MDA urines	Séquelles : tremblement bilatéral I8/G5

I/G : imputabilité/gravité.

Tableau 6.III : Evaluation du nombre de comprimés ingérés dans les observations.

Nombre de comprimés	1/4	1/2	1	2	3	4	5	7	10	Plusieurs
Nombre d'observations	1	1	14	3	5	2	2	2	2	4

Les produits associés à la prise d'ecstasy sont le cannabis, et les boissons alcoolisées dans 8 observations (obs. 6, 19, 27, 29, 31, 35, 37, 38), sans signalement d'ivresse. Il n'a pas été mis en évidence de drogue dites « dures », opiacés et cocaïne en particulier. Une jeune fille (obs. 30) était traitée par fluoxétine, un antidépresseur inhibant la recapture de la sérotonine qui a pu renforcer les effets de l'ecstasy.

Analyses toxicologiques

La plupart de ces observations sont étayées par des analyses effectuées sur le sang, les urines et l'aspirat gastrique des intoxiqués. L'identification chimique et le dosage des substances amphotaminiques ont pu être faits sur des prélèvements effectués précocement dès l'entrée à l'hôpital.

Dans le sang, les taux de MDMA, sur 11 dosages pratiqués, se situent entre 200 et 500 µg/l, avec des extrêmes à 130 et 1510 µg/l. La MDA est soit à taux faible, en tant que métabolite de la MDMA (20 µg/l, 100 µg/l), soit le principe actif constituant l'ecstasy dans 7 observations (obs. 6, 19, 20, 21, 22, 23, 26). La MDEA a été retrouvée en association avec la MDMA dans 3 observations (obs. 4, 31, 33) ou isolée dans une observation (obs. 16).

L'aspirat gastrique n'a été qu'exceptionnellement analysé. Les taux retrouvés lors de l'admission peuvent être très élevés (obs. 2 : 28 000 µg/l), ce qui montre l'intérêt de l'aspiration gastrique en tant que geste éliminateur. Parfois, certains auteurs ont complété cette thérapeutique en utilisant du charbon activé. Toutefois, aucun travail publié à notre connaissance ne s'est efforcé de mettre en évidence le pouvoir absorbant *in vitro* du charbon activé vis-à-vis des dérivés de la dioxyméthylène amphotamine.

L'élimination urinaire de la MDMA peut atteindre des taux de 14 300 µg/l, celui de la MDEA 69 000 et de la MDA 1 750 (obs. 31). Les dosages urinaires n'ont jamais été répétés ni l'élimination totale estimée. Mais soulignons que le caractère dramatique des effets toxiques du SHR ne permettent pas de telles études chez les patients intoxiqués. Retenons cependant que si l'état clinique le permet, il peut être utile de favoriser l'élimination urinaire. L'épuration rénale de ces molécules, comme l'amphotamine, devrait être favorisée par un pH acide des urines — or, dans le SHR, dès que la rhabdomyolyse s'installe et pour éviter la survenue d'une insuffisance rénale, il est nécessaire d'alcaliniser le pH urinaire et d'augmenter le débit.

Enfin, il est important de noter que dans la plupart des observations, les seules molécules identifiées sont la MDMA, la MDA et la MDEA. Aucune autre substance toxique n'a été retrouvée au bilan toxicologique systématique. Ces observations, dont l'imputabilité est élevée, apportent donc la preuve de la responsabilité de dérivés de la dioxyméthylène amphotamine dans les effets toxiques observés.

Etude clinique

Dans 8 observations, le sujet perd brutalement connaissance et s'effondre au cours de la soirée (obs. 9, 15, 16, 18, 26, 28, 36, 38). Dans 3 observations, il présente un état de malaise (obs. 4, 12, 16).

Parfois, quelques symptômes précèdent la phase d'état. Ce sont des symptômes :

- digestifs : nausées, vomissements dans 6 observations (obs. 3, 20, 21, 30, 31, 34), parfois accompagnés de diarrhée dans 3 observations (obs. 3, 34, 37) ;
- généraux : hypersudation dans 2 observations (obs. 24, 29) et hyperthermie dans une observation (obs. 22) ;
- crampes dans les jambes dans 2 observations (obs. 22, jeune homme de 22 ans qui n'a pas dansé et obs. 30) ; spasmes musculaires et tremblements dans une observation (obs. 31).

Tous ces signes donnent l'alarme et nécessitent un examen médical et une surveillance. Le délai de survenue de ces symptômes varie de 15 minutes à 7 heures dans les rares observations où il a pu être précisé.

La phase d'état est essentiellement marquée par des signes neurologiques, une hyperthermie et une rhabdomyolyse.

Signes neurologiques

Les convulsions inaugurent le SHR dans 11 observations. Les sollicitations neurosensorielles, lumineuses et auditives peuvent favoriser cette expression clinique. Il s'agit de crises généralisées, transitoires et récidivantes.

Les autres signes sont variables et sont à prédominance neuropsychiatriques :

- agitation, dans 3 observations (obs. 4, 12, 16) et agressivité, dans 2 observations (obs. 17, 29) ;
- troubles du comportement (obs. 31 : cogne sa tête à répétition sur le trottoir, entraînant une fracture) ;
- obnubilations, dans 2 observations (obs. 21, 32) ;
- état confusionnel et hallucinations visuelles, dans 2 observations (obs. 20, 30) ;
- stupeur, ne répondant plus aux questions (obs. 16) ;
- paresthésies (obs. 1).

Le coma peut être profond, sans signe de localisation, avec une mydriase bilatérale plus ou moins réactive à la lumière. Seuls 2 électroencéphalogrammes ont été décrits (obs. 17, 34). Dans l'observation 34, des ondes lentes bi-occipitales avec quelques rares pointes ondes ont été mises en évidence. Ces troubles sont considérés séquellaires d'un SHR associé à une hyponatrémie à 120 mmol/l.

Hyperthermie

La température corporelle dépasse 40 °C dans 33 observations, 41 °C dans 15 observations, 42 °C dans 4 observations et même 43 °C dans une observation (obs. 7). L'hyperthermie est d'installation rapide et brutale, souvent difficile à faire chuter par les moyens physiques utilisés conventionnellement en réanimation. Une réascension thermique est relatée dans 2 observations (obs. 16, 17). Cette hyperthermie est le plus souvent accompagnée d'une hypersudation et, exceptionnellement, une peau avec horripilation est signalée (obs. 34).

Rhabdomyolyse

Elle est précédée de crampes dans 2 observations (obs. 22, 30) et de douleurs dans les membres inférieurs. L'hypertonie est signalée dans 9 observations (obs. 6, 7, 8, 9, 15, 16, 20, 21, 35) avec position en opisthotonos (obs. 14) ou trismus (obs. 24, 25). L'augmentation du taux de créatine kinase (CPK) est constante et parfois très importante, atteignant 100 000 UI (obs. 38), 130 000 (obs. 35), 170 000 (obs. 30) et 555 000 (obs. 32).

L'étude des isoenzymes de créatine kinase a permis de mettre en évidence pendant la phase de rhabdomyolyse musculaire un pic tardif, en rapport avec une nécrose myocardique associée dans une observation (obs. 35). Une myoglobulinurie a été signalée dans quelques observations.

Autres manifestations

D'autres manifestations peuvent venir compléter le tableau clinique de SHR.

- Manifestations cardio-vasculaires : une tachycardie sinusale ou supraventriculaire est fréquente. Dans les formes bénignes, elle s'accompagne d'une légère hypotension artérielle, réagissant bien aux solutés de remplissage après correction des désordres hydroélectrolytiques éventuels. Une décompensation hémodynamique peut survenir, dûe à un état hypokinétique secondaire, avec effondrement de l'index cardiaque. Celle-ci est une cause de décès dans un contexte de désordres métaboliques majeurs dans 2 observations (obs. 2, 29). Des troubles du rythme (ectopies ventriculaires, obs. 32), une nécrose myocardique (obs. 35) peuvent survenir, manifestations précipitées par les déséquilibres acido-basiques (acidose métabolique fréquente) et électrolytiques (hyponatrémies). Un bloc atrioventriculaire du 2^{ème} degré a nécessité un entraînement électrosystolique.

- Troubles biochimiques : acidose métabolique, augmentation des lactates, hypoglycémie (obs. 36), hyponatrémie (obs. 34, 27).

- Coagulation intravasculaire disséminée : elle est généralement retardée et survient dès le premier jour et jusqu'au quatrième jour. Essentiellement biologique, elle s'accompagne de manifestations hémorragiques dans les observations sévères et mortelles.

- Complications rénales : leurs causes sont nombreuses et intriquées. La rhabdomyolyse en est la première avec protéinurie et myoglobinurie. Sa prévention nécessite un accroissement du débit rénal avec alcalinisation des urines. Les formes bénignes sont généralement liées à une atteinte fonctionnelle (déshydratation, collapsus). Les formes graves peuvent évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'hyperthermie avec CIVD, acidose métabolique, état de choc et nécessiter des épurations extra rénales (obs. 5).
- Complications hépatiques : cytolysse accompagnant l'hyperthermie, ou retardée par rapport à celle-ci et pouvant évoluer rapidement vers une insuffisance hépato-cellulaire avec hypoglycémie dans 2 observations (obs. 17, 36) ou une encéphalopathie.

Les autres complications sont des pneumopathies par fausses routes dans 2 observations (obs. 22, 27), des atteintes traumatiques (hémorragies cérébrales multiples : obs. 7) et un bronchospasme (obs. 25).

Différentes formes cliniques

L'hyperthermie est foudroyante malgré un traitement bien adapté dans 2 observations (obs. 2, 7) et conduit au décès ou à un pronostic gravissime en quelques heures dans 7 observations (obs. 2, 7, 10, 18, 29, 31, 33). Il existe également des formes graves, dans laquelle les troubles de la conscience sont durables, dans 3 observations (obs. 15, 17, 34). Pour les formes bénignes, les troubles de la conscience sont rapidement régressifs.

Vingt intoxiqués parmi les plus graves ont été traités par le dantrolène. Plusieurs observations ont pu mettre en évidence l'action de cette molécule sur la diminution de l'hyperthermie, avec des doses de 1 mg/kg exceptionnellement renouvelées 1 ou 2 fois :

- Obs. 16 : 40,2 °C \Rightarrow 38 °C en 30 minutes \Rightarrow 37,3 °C en 2 heures
- Obs. 21 : 40 °C \Rightarrow 37 °C dans l'heure et reprend conscience
- Obs. 22 : 40,5 °C \Rightarrow 37 °C
- Obs. 26 : 40 °C \Rightarrow 38 °C
- Obs. 30 : 43 °C \Rightarrow 38 °C
- Obs. 32 : 41 °C \Rightarrow 37 °C
- Obs. 36 : 41,9 °C \Rightarrow 38,5 °C

En cas de récurrence de l'hyperthermie, une deuxième injection de dantrolène a pu, à nouveau, faire baisser la fièvre (obs. 15).

Le dantrolène agit en inhibant le relargage du calcium à partir du sarcolemme musculaire et prévient la contracture musculaire, source de production de chaleur. Il est utilisé en association avec les mesures de refroidissement et les traitements symptomatiques de réanimation et peut aider à limiter la rhabdomyolyse et l'hyperthermie.

Physiopathologie

Le syndrome d'hyperthermie peut avoir une évolution fatale, même avec une prise en charge médicalisée. Cette toxicité potentiellement mortelle n'est pas dose-dépendante. Elle peut survenir après plusieurs prises antérieures bien tolérées, ou à la première prise. Le syndrome d'hyperthermie affecte une population, sans doute très limitée, jusque-là en bonne santé et non dépistable actuellement. Il révèle vraisemblablement une prédisposition individuelle pouvant avoir un support génétique. Des explorations spécialisées pourraient mettre en évidence des anomalies musculaires multiples déterminant les formes cliniques et leur différente gravité, comme cela a pu être démontré pour un autre toxique, la fénovérine (Jouglard et coll., 1996).

Plusieurs hypothèses peuvent sous-tendre les mécanismes déclenchant le syndrome d'hyperthermie. La première concerne la neurotoxicité du MDMA, qui peut induire un syndrome sérotoninergique (Demirkiran et coll., 1996). Il est intéressant d'attirer l'attention sur la présence possible de phényléthylamine lors de la synthèse clandestine d'ecstasy. Cette molécule chimique est un faible stimulant, mais possède un effet inhibiteur de la monoamine oxydase pouvant renforcer les effets centraux de la MDMA et faciliter la survenue d'un syndrome sérotoninergique (King et coll., 1996).

Le syndrome d'hyperthermie ressemble cliniquement au syndrome malin des neuroleptiques (Ames et Wirshing, 1993 ; Bodenham et Mallick, 1996). Celui-ci est différent par la présence d'un symptôme majeur, l'hypertonie, et par un délai de survenue des signes cliniques et paracliniques de 3 à 9 jours, contre quelques heures dans le syndrome sérotoninergique et le syndrome d'hyperthermie à l'ecstasy.

La similitude avec le syndrome d'hyperthermie maligne peranesthésique (Montgomery et Myerson, 1997) est signalée dans un cas (obs. 16). Cependant, les tests de contracture à l'halothane et à la caféine n'ont pas mis en évidence une hypersensibilité à l'hyperthermie maligne. Pourtant, la négativité de ces tests n'exclut pas l'existence d'un dysfonctionnement oxydatif cellulaire et nécessite de plus larges investigations *in vitro* et *in vivo* (Jouglard et coll., 1996). Enfin, les conditions de survenue du syndrome d'hyperthermie à l'ecstasy, associant effort musculaire et ambiance confinée et chaude, peuvent être à l'origine d'un syndrome d'hyperthermie d'effort.

Certains spécialistes de la pathologie musculaire (Aubert et coll., 1993) considèrent que le syndrome malin des neuroleptiques, le syndrome sérotoninergique, le syndrome d'hyperthermie maligne et le coup de chaleur d'exercice, bien que correspondant à des mécanismes différents, déclencheraient une entité physiopathologique commune, le syndrome du stress thermique. Celui-ci, quelque soit son mécanisme de survenue, se présente comme une grande crise d'hypermétabolisme cellulaire dont l'évolution peut être mortelle, impliquant un dysfonctionnement musculaire dans la régulation de la concentration intracellulaire de calcium. Une prédisposition individuelle

génétique est à l'origine du syndrome du stress thermique. Encore non identifiée dans le syndrome d'hyperthermie dû à l'ecstasy, cette prédisposition non repérable a fait comparer ce risque au jeu de la « roulette russe » !

Hépatites

Au total, 35 observations ont été analysées dans les tableaux II et III présentés en Annexe. On peut distinguer d'emblée deux tableaux cliniques différents :

- les hépatites survenant dans le cadre d'un syndrome d'hyperthermie, dans les 5 observations 39 à 43 (Henry et coll., 1992 ; Ijzermans et coll., 1993 ; Jones et coll., 1994 ; Ellis et coll., 1996). Celles-ci sont à rapprocher des complications hépatiques dans le cadre d'une défaillance viscérale multiple survenant précocement après l'ingestion d'ecstasy. Un jeune homme âgé de 21 ans (obs. 42) prenait son premier comprimé. Dans 4 cas, la MDMA a été identifiée analytiquement. Deux greffes hépatiques ont été tentées sans succès dans ce contexte de défaillance multiviscérale ;
- les hépatites isolées présentant un tableau clinique différent des précédentes dans 30 observations. L'origine géographique des cas rapportés concerne la Grande Bretagne avec 21 cas (Henry et coll., 1992 ; Shearman et coll., 1992 ; Gorard et coll., 1992 ; Khakoo et coll., 1995 ; Dykhuizen et coll., 1995 ; Ellis et coll., 1996 ; Fidler et coll., 1996 ; Pereira et coll., 1997), les Pays-Bas avec 4 cas (De Man et coll., 1993 ; Oranje et coll., 1994 ; Ijzermans et coll., 1993), l'Allemagne avec 2 cas (Brauer et coll., 1997) la Belgique (Deltenre et coll., 1994), la France (Chenard-Neu et coll., 1996) et la Suisse (Chenard-Neu et coll., 1996).

Les observations concernent 15 hommes, dont l'âge moyen est 21,9 ans (extrêmes 18 à 33 ans) et 15 femmes, dont l'âge moyen est 22,7 ans (extrêmes 18 à 36 ans). Le rapport du nombre d'hommes sur le nombre de femmes est de 1 alors qu'il était de 2,6 pour le syndrome hyperthermie - rhabdomyolyse (SHR). Bien que le test du Chi 2 ne soit pas significatif, une attention particulière doit être apportée à la recherche de facteurs prédisposants féminins tels que la prise de contraceptifs oraux (obs. 53). Parmi les antécédents médicaux il faut noter la prise de rétinoïdes chez un jeune homme de 22 ans (obs. 54), médicament dont l'hépatotoxicité est connue, et un patient insulino-dépendant (obs. 24).

Imputabilité - Gravité

La répartition des cas en fonction de leur imputabilité et de leur gravité est présentée dans le tableau 6.IV.

En raison du délai tardif d'apparition des hépatites dites isolées en rapport avec la (ou les) prise(s) d'ecstasy, aucune analyse toxicologique n'a pu mettre

Tableau 6.IV : Répartition des observations en fonction de leur imputabilité et gravité.

	Imputabilité	3	4	5	6	Total
<u>Gravité</u>						
3		4	0	0	1	5
4		1	6	3	2	12
5		2	1	4	2	9
6		1	2	1	0	4
Total		8	9	8	5	30

en évidence la MDMA ou ses homologues. C'est ainsi que le score d'imputabilité maximale est de 6. Par contre, compte tenu de la gravité de ces hépatites, la plupart des patients ont été traités dans des services spécialisés où les investigations ont été particulièrement poussées, permettant l'élimination des diagnostics différentiels. Enfin, plusieurs patients ont repris de l'ecstasy et ont vu récidiver leur hépatite.

Cinq observations, atteignant le score d'imputabilité maximum de 6, concernent des patients ayant repris de l'ecstasy et présentant une récidive ou une aggravation de leur pathologie hépatique (obs. 47, 50, 57, 67, 68). Ces observations, malgré l'impossibilité de mettre en évidence la MDMA et ses dérivés dans les liquides biologiques, apportent néanmoins une preuve clinique dans l'évaluation de la relation de cause à effet. Il pourrait être envisagé, dans l'avenir, de pratiquer des recherches éventuellement quantitatives sur les cheveux de ces patients.

Quatorze patients présentent un score de gravité 5 ou 6, ayant conduit au décès ou à des séquelles (tableau 6.V). Ceci souligne la sévérité de cette pathologie hépatique. Onze patients ont été traités en service spécialisé.

Contexte de l'intoxication

En majorité, les hépatites surviennent chez des consommateurs réguliers. Cependant, trois observations ne font pas état d'habitudes de consommation (obs. 45, 58, 62) et seule l'observation 58 retiendrait l'hypothèse d'une prise unique (le comprimé d'ecstasy aurait été mis dans une bière et ingéré à l'insu du patient).

La consommation d'ecstasy dure en moyenne depuis 5 mois (extrêmes à 2 et 10 mois). Huit patients rapportent la date de leur dernière prise d'ecstasy. Le délai est en moyenne de 16 jours (extrêmes 6 à 30 jours).

Tableau 6.V : Cas d'hépatites ayant entraîné des séquelles ou un décès.

Auteurs Pays n° observation	Patients Sexe/âge Prise d'ecstasy	Premiers symptômes	Evolution I/G
Henry et coll., 1992 GB - n° 40	F 21 Plusieurs cp	Convulsions Hépatite fulminante	J4 : greffe J18 : rejet - décès I8/G6
Ellis et coll., 1996 GB - n° 41	F 21 E + LSD	Convulsions - Coma - CIVD Insuffisance hépatique aiguë	J4 : greffe J13 : décès I8/G6
Henry et coll., 1992 GB - n° 46	H 19 3 cp	Ictère progressif Hépatite fulminante	Greffe I3/G5
Ijzermans et coll., 1993 Hollande - n° 56	F 24 2 cp/mois	Insuffisance hépatique subaiguë	Hépatite aiguë Greffe I4/G5
Khakoo et coll., 1995 GB - n°57	F 22 4 cp/mois	Ictère depuis 1 mois	Hépatite aiguë Hép chronique active Récidive I6/G5
Ellis et coll., 1996 GB - n° 61	F 18 prise régulière	Ictère progressif Encéphalopathie	Coma Décès avant greffe I4/G6
Ellis et coll., 1996 GB - n° 62	F 36 1 cp	Ictère progressif Encéphalopathie	J25 : greffe J25 : décès I4/G6
Ellis et coll., 1996 GB - n° 65	F 22 E depuis 6 mois	Ictère progressif Encéphalopathie	Hépatite aiguë Greffe - Décès I3/G6
Ellis et coll., 1996 GB - n° 66	F 24 8-16 cp/mois	Encéphalopathie	Greffe I3/G5
Fidler et coll., 1996 GB - n° 67	H 19 4 cp/mois	Ictère progressif	Hépatite aiguë Récidive I6/G5
Chenard-Neu et coll., 1996 France - n° 69	H 33 E + cocaïne	Encéphalopathie CIVD	Greffe 5/G5
Chenard-Neu et coll., 1996 France - n° 70	H 19 E	Ictère progressif Encéphalopathie	Greffe I5/G5
Erhard, 1996 Allemagne - n° 71 dans Brauer et coll., 1997	H 18 prise régulière	Hépatite fulminante	Greffe I5/G5
Brauer et coll., 1997 Allemagne - n° 72	F 18 E depuis 2 mois 1 cp	Ictère coagulopathie Hépatite fulminante	J10 : greffe I5/G5
Pereira et coll., 1997 GB - n° 73	F 23	Encéphalopathie Coagulopathie	Greffe J31 : décès I5/G6

Peu de produits sont associés à la consommation d'ecstasy : deux observations rapportent une consommation de cocaïne (obs. 44, 69), de cannabis, et peu ou pas d'alcool.

Etude clinique

Les prodromes sont insidieux : asthénie, fatigue ; nausées, vomissements, anorexie, inconfort abdominal ; syndrome d'allure grippal, douleurs dorsales ; puis, apparition progressive d'un ictère qui va motiver la première consultation médicale.

La phase d'état et d'évolution se caractérise par une hépatite le plus souvent mixte ou franchement cytolytique (estimation selon les critères de Danan), qui évolue rapidement vers une insuffisance hépato-cellulaire. L'apparition d'une encéphalopathie a conduit à une greffe de foie chez 8 patients (obs. 46, 62, 65, 69 à 73), dont trois sont décédés.

Quatre observations avec transplant auxiliaire ont été publiées en 1996/1997 (Chenard-Neu et coll., 1996 ; Pereira et coll., 1997 ; Erhard, 1996, dans Brauer et coll., 1997) dont deux dans le cadre du groupe d'étude multicentrique européen des transplantations hépatiques (Chenard-Neu et coll., 1996).

Une jeune fille de 18 ans (obs. 61) qui continuait à consommer de l'ecstasy malgré un ictère a présenté une encéphalopathie hépatique grave avec atrophie du foie nécessitant une ventilation artificielle et décision de pratiquer une greffe en urgence. Elle décéda avant qu'un foie compatible ne soit trouvé, dans le tableau classique d'oedème cérébral et de sepsis. La plupart des cas évoluent peu à peu vers la guérison, régression considérée comme lente (plusieurs mois).

Les résultats des biopsies hépatiques, en dehors de la souffrance des hépatocytes (vacuoles et nécroses), met en évidence sur tous les examens effectués une prolifération de cellules mononucléées avec éosinophiles. Cet aspect incite à évoquer un mécanisme immunologique à l'origine de ces hépatites, et justifie l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique dans plusieurs centres hospitaliers.

Une jeune fille de 22 ans (obs. 57) a évolué vers une hépatite chronique active avec fibrose extensive. Il faut également remarquer l'évolution fibrosante de la nécrose du foie natif chez deux patients traités par transplant auxiliaire (obs. 69, 70).

Physiopathologie

Les consommateurs réguliers d'ecstasy sont susceptibles de présenter une atteinte hépatique pouvant évoluer vers l'insuffisance hépato-cellulaire et nécessiter une greffe de foie. La proportion plus importante de femmes, dans cette faible série de cas, nécessiterait la recherche de facteurs de risque

particuliers, telle la prise de contraceptif oral. Le caractère progressif et insidieux de la maladie ne permet pas d'identifier ce risque et d'arrêter précocément la consommation d'ecstasy. Bien au contraire, et parfois même en connaissance de cause, de jeunes consommateurs continuent à consommer de l'ecstasy alors qu'ils présentent des hépatites à répétition.

Le mécanisme de cette atteinte hépatique n'est pas élucidé. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- l'existence d'une population à risque présentant un déficit en une cytochrome oxydase, la P450IID6, qui atteint 5 à 10 % des caucasiens, et favoriserait la formation de métabolites toxiques ;
- les récidives à la reprise de l'ecstasy, la présence d'éosinophiles et de cellules mononucléées à l'histologie et l'efficacité des corticoïdes font évoquer un mécanisme immunologique pour le développement des lésions hépatiques.

Le médecin doit penser à cette étiologie devant toute hépatite qui n'est pas d'origine virale survenant chez un adolescent ou un jeune adulte. Enfin, rien ne permet d'exclure une évolution vers la stéatose et la cirrhose du foie chez les consommateurs d'ecstasy au long cours (Fidler et coll., 1996).

Hyponatrémies

Au total, 11 observations ont été analysées et rapportées dans le tableau IV présenté en Annexe (Maxwell et coll., 1993 ; Satchell et Connaughton, 1994 ; Kessel, 1994 ; Box et coll., 1997 ; Matthai et coll., 1996 ; Cregg et coll., 1996 ; Holden et Jackson, 1996 ; Nuvials et coll., 1997 ; Parr et coll., 1997). Toutes les victimes sont des femmes de 15 à 30 ans (moyenne d'âge 19,5 ans). Il s'agissait de la première prise d'ecstasy pour deux jeunes filles (obs. 74, 78) alors que quatre autres avaient bien toléré les prises antérieures (obs. 75, 77, 82, 83). Dans cinq cas, aucune précision n'est apportée sur ce point. Dans tous les cas, le comprimé a été ingéré avant ou au cours d'une *rave party*.

Etude clinique

Les signes de début peuvent se manifester par :

- Un état de léthargie, interprété par l'entourage, comme un « sommeil normal », après une soirée de danse dans quatre observations (obs. 75, 76, 80, 83). Ce n'est que tardivement que l'état de coma sera découvert, soit après 15 heures pour une observation (obs. 79), 18 heures pour une autre (obs. 80) et le lendemain pour deux autres (obs. 83, 75). Ce retard au traitement est un facteur de gravité.
- Des crises convulsives se manifestant rapidement (obs. 82) ou dans les 4 à 6 heures après l'ingestion pour quatre observations (obs. 74, 78, 84, 76). Un seul cas décrit des convulsions à la 18^{ème} heure après un sommeil prolongé.

Les signes d'état sont ceux d'une encéphalopathie avec perte de conscience, état catatonique, stuporeux, syndrome confusionnel, mouvements dystoniques, convulsions. Les scanners cérébraux montrent un œdème cérébral dans quatre observations (obs. 79, 81, 82, 84). Les signes centraux sont accompagnés des signes cliniques souvent retrouvés lors des prises d'ecstasy : mydriase, tachycardie et hypersudation.

Les examens biologiques mettent en évidence une hyponatrémie, cause de l'encéphalopathie métabolique, pouvant évoluer jusqu'au coma profond avec apnée dans deux observations (obs. 81, 84). Une acidose métabolique, parfois majeure avec œdème pulmonaire, a pu être la cause du décès dans une observation (obs. 81)

Deux patientes ont présenté une hypothermie à 34 °C (obs. 78) et 32,4° (obs. 81). Une autre a présenté une hyperthermie à 38° (obs. 76). Il est intéressant de souligner également deux cas d'hyponatrémie associée au syndrome d'hyperthermie (obs. 27, 34), dont l'une est rendue responsable des troubles à l'électro-encéphalogramme.

De même, dans plusieurs observations d'hyponatrémie, une augmentation du taux de créatine kinases est notable : 40.000 UI/l à J4 (obs. 76) ; 16.670 UI/l à J2 (obs. 78) ; 1157 UI/l à H15 (obs. 79) ; 3249 UI/l à H18 (obs. 80) ; 2506 UI/l à H24 (obs. 81).

L'évolution est favorable dans 8 cas, mortelle dans 2 cas (obs. 81, 84) (tableau 6.VI) et non précisée dans une observation (obs. 78). La plupart des cas présente une amnésie séquellaire antéro et rétrograde, témoin de la souffrance cérébrale, avant même la survenue des premiers signes cliniques. Les deux cas avec évolution mortelle sont en relation avec une anoxie prolongée associée aux troubles électrolytiques. Le traitement est essentiellement celui de l'œdème cérébral et de la réanimation intensive avec correction des troubles électrolytiques.

Tableau 6.VI : Cas d'hyponatrémies ayant entraîné un décès.

Auteurs Pays n° observation	Patients Sexe/âge Prise d'ecstasy	Premiers symptômes	Toxicologie (µg/l)	Evolution
Cregg et coll., 1996 Irlande - n° 81	F 17 2 cp (Dove)	Perte connaissance Apnée Coma profond	Amphétamines	Na = 118 J3 : mort cérébrale Décès
Parr et coll., 1997 Australie - n° 84	F 15 1 cp Eau+++	Vomissements Convulsions Perte connaissance Arrêt respiratoire	MDMA à J3 Sang : 50 Urines : 430	Na = 125 Oedème cérébral J3 : décès

Physiopathologie

La physiopathologie n'est pas encore éclaircie et retient comme hypothèses :

- l'ingestion d'eau ou de boissons en quantités trop abondantes : il n'a pas été noté de soif importante chez les jeunes victimes, les conseils de « bien boire » pour compenser l'hypersudation ayant été incitatifs. Le comportement compulsif sous MDMA a été également envisagé (Pinch et Sell, 1996). Mais pourquoi la fonction rénale n'a-t-elle pas évité cette « intoxication par l'eau » en augmentant la diurèse ?
- la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (vasopressine). Un dosage a été effectué dans une seule observation (obs. 82), montrant un taux élevé (4,5 pmol/l) expliquant l'aggravation due à l'ingestion de grandes quantités de liquide. Pour savoir s'il s'agit d'un effet direct de la MDMA, Henry et coll. (1998) ont mesuré la sécrétion de vasopressine (AVP) pendant 24 heures chez 8 volontaires sains ayant reçu 47,5 mg de MDMA. Les concentrations plasmatiques en AVP atteignent un maximum 1 à 2 heures après l'ingestion de la MDMA, et s'accompagnent d'une baisse légère, mais significative, des concentrations en sodium. Ainsi, la MDMA à une dose 2 fois inférieure à la quantité régulièrement mesurée dans les comprimés d'ecstasy exerce une action sur l'hormone antidiurétique.

Chez des adolescents en bonne santé, la prise d'ecstasy peut donc engendrer une encéphalopathie métabolique hyponatrémique, vraisemblablement par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Cette atteinte centrale est aggravée par l'ingestion de boissons abondantes et peut avoir une évolution mortelle. Il faut donc conseiller de boire des quantités modérées de liquide. Un état léthargique prolongé doit conduire à une hospitalisation en urgence pour bilan électrolytique et dosage de l'hormone antidiurétique.

Manifestations cardiaques

Au total, seulement 6 observations sont publiées. Les manifestations cardiaques sont exceptionnelles en dehors de la tachycardie sinusale. Des palpitations avec état lipothymique ont nécessité un monitoring permanent montrant 44 épisodes de tachycardie ventriculaire dans la journée ayant suivi une seule prise d'un comprimé d'ecstasy. Une épreuve d'effort et deux holter, 7 jours et un an plus tard, seront normaux chez un jeune homme de 18 ans (De Meester et coll., 1994).

Dowling et coll. (1987) rapportent chez une jeune fille de 18 ans un cas mortel de tachycardie ventriculaire survenu après la prise de 150 mg de MDMA (taux sanguin 1 mg/l de MDMA et 40 mg/l d'alcool). Un deuxième cas mortel, rapporté par ces mêmes auteurs, associait de la MDEA (2 mg/l de sang) à du dextropropoxyphène, dont l'effet stabilisant de membrane a pu potentialiser les troubles cardiaques.

D'autres cas mortels, chez un asthmatique (Dowling et coll., 1987, cas n° 3) et après un accident de voiture sans gravité (Dowling et coll., 1987, cas n° 2), n'apportent pas plus de connaissances sur les effets cardiaques directs de l'ecstasy. Plus récemment, un cas exploré par Drake et Broadhurst (1996) a mis en évidence un allongement de l'espace QT qui a duré plusieurs jours, après disparition de la MDMA dans le sang. L'auteur évoque la possibilité d'un effet prolongé sur le muscle cardiaque, différent de l'effet sympathomimétique. Enfin, un état antérieur tel que la maladie de Wolff Parkinson White qui accroît le risque de mort subite, a pu se décompenser lors de la prise d'un comprimé d'ecstasy (Suarez et Riemersma, 1988).

Les troubles du rythme sont favorisés par les effets chronotropes positifs de la MDMA, les troubles métaboliques (acidose métabolique) et respiratoires (hypoxie) présents dans le syndrome d'hyperthermie et l'état antérieur du patient. Enfin, dans la faillite multiviscérale, une myocardite peut être présente. Il est recommandé devant toute pathologie liée à la prise d'ecstasy d'assurer un monitoring cardiaque permanent.

Autres manifestations périphériques

Des manifestations périphériques peuvent toucher l'appareil respiratoire. Cela concerne deux cas de pneumomédiastin (Rezvani et coll., 1996), un cas associant un pneumomédiastin et un rétropneumopéritoine (Levine et coll., 1993), un cas d'emphysème rétropharyngé (Onwudike, 1996). L'ecstasy, favorisant un exercice musculaire intense et provoquant des vomissements, en est la cause indirecte.

En dehors des troubles rénaux secondaires aux grandes rhabdomyolyses, à la CIVD et à la faillite multiviscérale (Fahal et coll., 1992), les atteintes rénales, isolées après prise d'ecstasy, sont exceptionnelles. Woodrow et coll., en 1995, décrivent le cas d'un homme de 37 ans, consommateur de LSD, de cannabis et d'amphétamines qui, deux jours après avoir ingéré un comprimé d'ecstasy au cours d'une « rave party », a présenté une hypertension et une insuffisance rénale ayant nécessité 4 mois d'hémodialyse. À la biopsie rénale, la présence d'une nécrose tubulaire importante avec œdème interstitiel et lésions des basales glomérulaires étaient observées.

Un cas d'hématurie se répétant à chaque « rave party » (chaleur, effort) avec douleurs lombaires, hypersudation et taux de créatine kinases à 817 UI/l a été constaté chez un jeune homme de 19 ans sans antécédent connu (Sultana et Byrne, 1996). De même, une rétention urinaire a été rapportée chez un jeune homme de 19 ans ayant consommé 15 comprimés d'ecstasy en 36 heures (Bryden et coll., 1995).

Enfin, plusieurs autres manifestations ont pu être observées : deux cas d'anémie aplasique (Marsh et coll., 1994), trois cas de kératites ponctuées (O'Neill et Datt, 1993), deux cas d'acidocétose chez des diabétiques (Seymour et coll., 1996) et des lésions dentaires dues, en particulier, au trismus et au bruxisme, chez les consommateurs réguliers (Duxbury, 1993).

Intoxications aiguës

Les intoxications aiguës volontaires publiées sont rares, car elles sont généralement d'évolution bénigne, tel le cas de l'ingestion de 40 comprimés d'ecstasy rapporté par Barrett en 1992.

Cependant, quelques exceptionnelles observations ont reproduit le syndrome d'hyperthermie, sans exercice musculaire associé.

- Trente minutes après une tentative de suicide avec des comprimés d'ecstasy, un homme de 19 ans appelle les secours. A l'hôpital, il présente une agitation avec hypersudation, mydriase, une hypertension et un pouls à 170. Sa température est à 42,5°, puis il présente le tableau clinique complet avec convulsions, rhabdomyolyse, CIVD, puis arrêt cardiaque et décès (Iwersen et Schmoldt, 1996).
- Un homme de 24 ans, après ingestion de 15 comprimés, a présenté un tableau clinique équivalent et a été traité à deux reprises, avec succès, avec du dantrolène (Wake, 1995). Un cas équivalent a été publié par Roberts et Wrigt en 1995.
- Chez deux frères ayant fait un suicide collectif vraisemblable, Kintz et coll. (1997) retrouvent à l'autopsie de la MDMA, de la MDA et de la MDEA dans les cheveux et le sang, à des taux très élevés.

Deux observations d'intoxication aiguë accidentelle chez l'enfant ont été publiées. L'une chez un petit garçon de 28 mois (Bedford Russel et coll., 1992), l'autre chez une petite fille de 2 ans (Cooper et Egleston, 1997), après ingestion d'un seul comprimé à base de MDMA. Les signes cliniques ont associé agitation, convulsions, hypertension artérielle, tachyarythmie. Seule la petite fille a présenté une hyperthermie à 39°, un bruxisme et une tachypnée. Les analyses ont mis en évidence de la MDMA et de la MDA, sans autre produit associé. Bedford Russel et coll. ont constaté le peu d'efficacité du diazépam sur l'état convulsif et recommande le clométhiazole par voie intraveineuse qui néanmoins possède un excipient fortement alcoolisé.

Produits associés à la MDMA

Certains ont évoqué, pour les effets toxiques, la responsabilité d'autres produits ou impuretés présentes dans les comprimés. Il est important de signaler

qu'aucun des produits associés cités ci-dessous n'est connu pour engendrer les effets toxiques graves décrits précédemment :

- Produits de substitution de la MDMA, MDA, MDEA : caféine, phénylpropanolamine, éphédrine et pseudo éphédrine, amineptine, buflomedil, kétamine (Jansen, 1993), méthylène, dianiline p,p(-diaminophénylméthane ou « MDA » confondu avec la méthoxy-dioxy-amphétamine, responsable d'une épidémie d'hépatites (Tillman et coll., 1997), sélégiline, procaïne ;
- Produits adultérants : la 1-phényléthylamine renforce l'effet du MDMA par son effet inhibiteur de la monoamine-oxydase (King et coll., 1996) et peut être un résidu de la synthèse clandestine ;
- Produits associés : flunitrazépam, protoxyde d'azote, LSD, cannabis, alcool ;
- Nouvelles ecstasy : « Herbal Ecstasy » à base d'Ephedra, et « Liquid Ecstasy » ou « Liquid E » contenant de l'acide gamma aminobutyrique (Stell et Ryan, 1996).

En conclusion, la MDMA et ses homologues (MDA et MDEA) sont susceptibles d'entraîner des manifestations toxiques dont les plus graves sont le syndrome d'hyperthermie, les hépatites aiguës et les hyponatrémies, d'évolution parfois mortelle.

Le syndrome d'hyperthermie se manifeste rapidement, entre 15 minutes à 7 heures, après la prise de MDMA et se caractérise par une triade comportant des manifestations neurologiques, une hyperthermie et une rhabdomyolyse. D'autres manifestations peuvent venir aggraver ce syndrome telles qu'une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose métabolique et une faillite viscérale cardiaque, rénale et/ou hépatique. Le syndrome d'hyperthermie nécessite une hospitalisation d'urgence en soins intensifs. Il existe des formes dites foudroyantes, évoluant vers la mort en moins de 24 heures, malgré une thérapeutique bien conduite. Le syndrome d'hyperthermie n'est pas dose dépendant et peut survenir à la première prise de MDMA ou après plusieurs prises antérieures bien tolérées. Cette manifestation révèle vraisemblablement une prédisposition individuelle pouvant avoir un support génétique, et pourrait correspondre à diverses anomalies cellulaires déterminant les différentes formes cliniques et leur gravité variable.

Les hépatites constituent une deuxième manifestation importante de l'intoxication par la MDMA, dont la gravité peut nécessiter une greffe. Certaines atteintes hépatiques entrent dans le cadre des faillites multiviscérales lors du syndrome d'hyperthermie et peuvent survenir dès la première prise de MDMA. Il existe également des atteintes hépatiques isolées, plus fréquentes chez la femme, et survenant surtout chez des consommateurs réguliers de MDMA.

Les signes de début sont insidieux, marqués par l'apparition progressive d'un ictère. Il s'agit d'une hépatite mixte ou franchement cytolytique qui peut évoluer rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire. La survenue d'une encéphalopathie peut nécessiter la mise en œuvre d'une greffe hépatique.

Le mécanisme d'installation de ces hépatites n'est pas élucidé. L'aspect histologique incite à évoquer une réaction immunologique et justifie l'utilisation d'une corticothérapie. D'autre part, certains auteurs suspectent l'existence d'une population à risque présentant un déficit en cytochrome P450 II D6 qui atteint 5 à 10 % des caucasiens. Ce déficit pourrait favoriser la formation de métabolites toxiques. La proportion plus importante de femmes incite à rechercher des facteurs particuliers associés.

Quelques cas d'hyponatrémie grave avec encéphalopathie métabolique ont été rapportés, soit lors de la première prise de MDMA, soit alors que les prises antérieures avaient été bien tolérées. Ces manifestations nerveuses centrales, de constitution progressive, peuvent être confondues avec un état de sommeil et faire retarder la prise en charge médicale. Il est vraisemblable qu'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique hypophysaire en soit la cause et soit décompensée et aggravée par la prise de boissons abondante, préconisée pour lutter contre la déshydratation et favorisée par un comportement compulsif sous MDMA. Cette atteinte centrale peut avoir une évolution mortelle.

Des troubles du rythme cardiaque sont favorisés par les effets chronotropes de la MDMA, par les troubles métaboliques et respiratoires présents dans le syndrome d'hyperthermie et par l'état antérieur du sujet. Récemment, la possibilité d'un effet prolongé de la MDMA sur le muscle cardiaque a été évoquée. Il est donc recommandé d'assurer un monitoring cardiaque permanent devant toute pathologie liée à la MDMA.

Les autres produits de substitution de la MDMA, aduîtérants, produits consommés en association et nouvelles « ecstasy » ne sont pas connus pour provoquer aucune des manifestations cliniques les plus graves décrites avec la MDMA.

Il est important de rappeler les conduites à tenir avant l'hospitalisation dans le cas de manifestations graves d'intoxication par la MDMA :

- un volume trop important de boissons peut favoriser la survenue d'une encéphalopathie métabolique ;
- un état de léthargie difficile à réveiller ne doit pas être confondu avec un simple sommeil, cause de retard des soins ;
- une ambiance rafraîchie, à l'abri des sollicitations neurosensorielles (bruit, lumières...) et de la chaleur, peut éviter partiellement certaines décompensations. Dans les cas graves d'hyperthermie, seule une prise en charge médicale en service de réanimation pourra éviter l'évolution mortelle et mettre en place les mesures thérapeutiques d'urgence.

Au cours de l'hospitalisation, il est nécessaire de réaliser le suivi analytique des dérivés de la dioxyméthylène amphétamine et de rechercher toute autre substance grâce à des méthodes analytiques fiables.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERTSON TE, WALBY WF, DERLET RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995, **108** : 1140-1149

AMES D, WIRSHING WC. Ecstasy, the serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome-a possible link ? *JAMA* 1993, **269** : 869-870

AUBERT M, BORSARELLI J, KOZAK RIBBENS G. Congrès « Hyperthermies malignes ». Groupe d'étude et de recherche de Marseille sur l'Hyperthermie Maligne. Ed Normed Verlag, 1993

BAKIR AA, DUNEA G. Drugs of abuse and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996, **5** : 122-126

BARRETT PJ, TAYLOR GT. « Ecstasy » ingestion : A case report of severe complications. *J R Soc Med* 1993, **86** : 233-234

BARRETT PJ. Ecstasy' misuse - Overdose or normal dose ? *Anaesthesia* 1993, **48** : 83

BARRETT PJ. Ecstasy and Dantrolène. *Br Med J* 1992, **305** : 1225

BEDFORD RUSSELL AR, SCHWARTZ RH, DAWLING S. Accidental ingestion of « Ecstasy » (3,4-methylenedioxymethylamphetamine). *Arch Dis Child* 1992, **67** : 1114-1115

BEGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985, **40** : 115-118

BODENHAM AR, MALLICK A. New dimensions in toxicology : Hyperthermic syndrome following amphetamine derivatives. *Int Care Med* 1996, **22** : 622-624

BOX SA, PRESCOTT LF, FREESTONE S. Hyponatraemia at a rave. *Postgrad Med J* 1997, **73** : 53-54

BRAUER RB, HEIDECKE CD, NATHRATH W, BECKURTS KTE, VORWALD P et coll. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transplant International* 1997, **10** : 229-233

BROWN C, OSTERLOH J. Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA (« Ecstasy »). *JAMA* 1987, **258** : 780-781

BRUST JC. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke* 1993, **24** : 1129-1133

BRYDEN AA, ROTHWELL PJN, O'REILLY PH. Urinary retention with misuse of « ecstasy ». *Br Med J* 1995, **310** : 504

CADIER MA, CLARKE JA. Ecstasy and Whizz at a rave resulting in a major burn plus complications. *Burns* 1993, **19** : 239-240

CAMPKIN NJ, DAVIES UM. Treatment of « ecstasy » overdose with Dantrolène. *Anaesthesia* 1993, **48** : 82-83

CAMPKIN NTA, DAVIES UM. Another death from Ecstasy. *J R Soc Med* 1992, **85** : 61

CHADWICK IS, CURRY PD, LINSLEY A, FREEMONT AJ, DORAN B. Ecstasy, 3-4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med* 1991, **84** : 371

CHENARD-NEU MP, BOUDJEMA K, BERNUAU J et coll. Auxiliary Liver Transplantation : Regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure - a multicenter European study. *Hepatology* 1996, **23** : 1119-1127

COHEN RS. Subjective reports on the effects of the MDMA (« Ecstasy ») experience in Humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1995, **19** : 1137-1145

CONNOR TJ, MCNAMARA MG, FINN D, CURRID A, O'MALLEY M, REDMOND AM, KELLY JP, LEONARD BE. Acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) administration produces a rapid and sustained suppression of immune function in the rat. *Immunopharmacology* 1998, **38** : 253-260

COOK TM. Cerebral oedema after MDMA (« ecstasy ») and unrestricted water intake. Values for plasma osmolality may have be wrong. *Br Med J* 1996, **313** : 689

COOPER AJ, EGLESTON CV. Accidental ingestion of ecstasy by a toddler - unusual cause for convulsion in a febrile child. *J Accid Emerg Med* 1997, **14** : 183-184

COORE JR. A fatal trip with ecstasy: A case of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine/3,4-methylenedioxyamphetamine toxicity. *J R Soc Med* 1996, **89** : 51P-52P

COX DE, WILLIAMS KR. « ADAM » or « EVE » ? - A toxicological conundrum. *Forensic Sci Int* 1996, **77** : 101-108

CREGG N, MORIARTY J, WHITE M. Ecstasy intoxication - An unusual presentation. *Clin Intensive Care* 1996, **7** : 265-266

DAR KJ, MCBRIEN ME. MDMA induced hyperthermia : Report of a fatality and review of current therapy. *Int Care Med* 1996, **22** : 995-996

DAVISON D, PARROT AC. Ecstasy (MDMA) in Recreational users : Self-reported Psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacology* 1997, **12** : 221-226

DE MAN RA, WILSON JH, TJEN HS. Acute liver failure caused by methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy »). *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993, **137** : 727-729

DE MEESTER A, THYS F, JACQUES JM, CHAUDRON JM. Symptomatic non-sustained ventricular tachycardia after one « Ecstasy » tablet ingestion. *Clinical Intensive Care* 1994, **5** : 311-312

DELTENRE P, HENRION J, JACQUES JM, SCHAPIRA M, GHILAIN JM et coll. Toxic hepatitis due to ecstasy abuse : A case report. *Acta Gastroenterol Belg* 1994, **57** : 341-345

DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J, DEAN JM. Ecstasy intoxication : an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharm* 1996, **19** : 157-164

DE SILVA RN, HARRIES DP. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 310

DINSE H. Ecstasy (MDMA) intoxication. An overview. *Anaesthetist* 1997, **46** : 697-703

DOWLING GP, McDONOUGH ET, BOST RO. « Eve » and « Ecstasy ». A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987, **257** : 1615-1617

- DRAKE WM, BROADHURST PA. QT-interval prolongation with ecstasy. *S Afr Med J* 1996, **86** : 180-181
- DUXBURY AJ. Ecstasy-dental implications. *Br Dent J* 1993, **175** : 38
- DYKHUIZEN RS, BRUNT PW, ATKINSON P, SIMPSON JG, SMITH CC. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995, **36** : 939-941
- ELLIS AJ, WENDON JA, PORTMANN B, WILLIAMS R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996, **38** : 454-458
- EVANS R, MCCABE M. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of « Ecstasy » ? A response. *J Accid Emerg Med* 1995, **12** : 232
- FAHAL IH, SALLOMI DF, YAQOOB M, BELL GM. Acute renal failure after ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 29
- FELGATE HE, FELGATE PD, JAMES RA, SIMS DN, VOZZO DC. Recent paramethoxyamphetamine deaths. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 169-172
- FIDLER H, DHILLON A, GERTNER D, BURROUGHS A. Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine) abuse : A recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. *J Hepatol* 1996, **25** : 563-566
- FINCH E, SELL L, ARNOLD D. Cerebral oedema after MDMA (« ecstasy ») and unrestricted water intake. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. Letter *Br Med J* 1996, **313** : 690
- FINESCHI V, MASTI A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA : A case report. *Int J Legal Med* 1996, **108** : 272-275
- FONTANA RJ. Acute liver failure. *Current Opinion in Gastroenterology* 1997, **13** : 271-279
- FORREST AR, GALLOWAY JH, MARSH ID, STRACHAN GA, CLARK JC. A fatal overdose with 3,4-methylenedioxyamphetamine derivatives. *Forensic Sci Int* 1994, **64** : 57-59
- GALLOWAY G, SHULGIN AT, KORNFELD H, FREDERICK SL. Amphetamine, not MDMA, is associated with intracranial haemorrhage. *J Accid Emerg Med* 1995, **12** : 231-232
- GLEDHILL JA, MOORE DF, BELL D, HENRY JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1036-1037
- GORARD DA, DAVIES SE, CLARK ML. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 5
- GOUZOULIS E, VON BARDELEBEN U, RUPP A, KOVAR K-A, HERMLE L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1993, **8** : 187-193
- GREER G, TOLBERT R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 319-327
- HALL AP, LYBURN ID, SPEARS FD, RILEY B. An unusual case of Ecstasy poisoning. *Int Care Med* 1996, **22** : 670-671
- 126 HALL AP. Dantrolene and « ecstasy ». *Med J Aust* 1997, **167** : 506-507

- HALL AP. Hyponatraemia, water intoxication and « ecstasy ». *Intensive Care Med* 1997, **23** : 1289
- HALL AP. « Ecstasy » and the anaesthetist [editorial. *Br J Anaesth* 1997, **79** : 697-698
- HARDERN R, TEHAN B. Ecstasy toxicity. *J Accid Emerg Med* 1995, **12** : 74
- HARRIES D, de SILVA R. « Ecstasy » and intracerebral haemorrhage. *Scott Med J* 1992, **37** : 150-152
- HENRY JA, JEFFREYS KJ, DAWLING S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy »). *Lancet* 1992, **340** : 384-387
- HENRY JA. Management of drug abuse emergencies. *J Accid Emerg Med* 1996, **13** : 370-372
- HENRY JA, FALLON JK, KICMAN AT, HUTT AJ, COWAN DA. Low-dose MDMA (« ecstasy ») induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998, **351** : 1784
- HOLDEN R, JACKSON MA ? Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after « ecstasy ». *Lancet* 1996, **347** : 1052
- HOOFT PJ, VAN de VOORDE HP. Reckless behaviour related to the use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) : Apropos of a fatal accident during car-surfing. *Int J Legal Med* 1994, **106** : 328-329
- HOUSE RV, THOMAS PT, BHARGAVA HN. Selective modulation of immune function resulting from in vitro exposure to methylenedioxyamphetamine (Ecstasy). *Toxicology* 1995, **96** : 59-69
- HUGHES JC, MCCABE M, EVANS RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of « Ecstasy ». *Arch Emerg Med* 1993, **10** : 372-374
- IJZERMANS JNM, TILANUS HW, de MAN RA, METSELAAR HJ. Ecstasy and liver transplantation. *Ann Med Int* 1993, **144** : 568
- IWERSEN S, SCHMOLDT A. Two very different fatal cases associated with the use of methylenedioxyethylamphetamine (MDEA) : Eve as deadly as Adam. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996, **34** : 241-244
- JANSEN KLR. Non-medical use of Ketamine. *Br Med J* 1993, **306** : 601-602
- JONES AL, JARVIE DR, MCDERMID G, PROUDFOOT AT. Hepatocellular damage following Amphetamine intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994, **32** : 435-444
- JOUGLARD J, KOZAK-RIBBENS G, DE HARO L, COZZONE P. Research into individual predisposition to develop acute rhabdomyolysis attributed to fenoverine. *Human Exp Toxicol* 1996, **15** : 815-820
- KESSEL B. Hyponatraemia after ingestion of « ecstasy ». *Br Med J* 1994, **308** : 414
- KHAKOO SI, COLES CJ, ARMSTRONG JS, BARRY RE. Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4-methylenedioxyamphetamine (« ecstasy ») usage. *J Clin Gastroenterol* 1995, **20** : 244-247
- KING LA, POORTMAN-VAN DER MEER AJ, HUIZER H. 1-phenylethylamines : a new series of illicit drugs ? *Forensic Sci Int* 1996, **77** : 141-149
- KINTZ P, CIRIMELE V, JAMEY C, TRACQUI B, LUDES B. Adam et Eve : association fatale. *Toxicorama* 1997, **9** : 83-86

LANGE WR, WHITE N, ROBINSON N. Medical complications of substance abuse. *Postgrad Med* 1992, **92** : 205-208 + 21

LEHMANN ED, THOM CH, CROFT DN. Delayed severe rhabdomyolysis after taking 'ecstasy'. *Postgrad Med J* 1995, **71** : 186-187

LEVINE AJ, DREW S, REES GM. « Ecstasy » induced pneumomediastinum. *J R Soc Med* 1993, **86** : 232-233

LOGAN AS, STICKLE B, O'KEEFE N, HEWITSON H. Survival following « Ecstasy » ingestion with a peak temperature of 42 degrees C. *Anaesthesia* 1993, **48** : 1017-1018

MANCHANDA S, CONNOLLY MJ. Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993, **69** : 874-875

MARSH JCW, ABBOUDI ZH, GIBSON FM, SCOPES J, DALY S et coll. Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« Ecstasy »). *Br J Haematol* 1994, **88** : 281-285

MATTHAI SM, SILLS JA, DAVIDSON DC, ALEXANDROU D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA ('ecstasy') and unrestricted intake of water. *Br Med J* 1996, **312** : 1359

MATTHAI SM, DAVIDSON DC, SILLS JA. Cerebral oedema after MDMA (ecstasy) and unrestricted water intake - drug workers emphasise that water is not an antidote to drug - reply. *Br Med J* 1996, **313** : 690

MAXWELL DJ, POLKEY MJ, HENTY JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking « Ecstasy ». *Br Med J* 1993, **307** : 1399

MCCANN UD, SLATE SO, RICAURTE GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA 'ecstasy'). *Drug Safety* 1996, **15** : 107-115

MCCOY EP, RENFREW C, JOHNSTON JR, LAVERY G. Malignant hyperpyrexia in an MDMA (« Ecstasy ») abuser. *Ulster Med J* 1994, **63** : 103-107

MILROY CM, CLARK JC, FORREST ARW. Pathology of deaths associated with 'ecstasy' and 'eve' misuse. *J Clin Pathol* 1996, **49** : 149-153

MISTRY GC, FENTON L, LAVERTY R, CLARK DWJ. An indirect mechanism of action for vascular effects of methylenedioxyamphetamines. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1991, **69** : 49-50

MONTGOMERY H, MYERSON S. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or ecstasy) and associated hypoglycaemia. *Am J Emerg Med* 1997, **15** : 218

MUNIESA H, ROYO P. Hepatitis aguda tras consumo de extasis. *Interventions* 1995, **87** : 681-683

MURTHY BVS, WILKES RG, ROBERTS NB. Creatine kinase isoform changes following ecstasy overdose. *Anaesth Intensive Care* 1997, **25** : 156-159

NIMMO SM, KENNEDY BW, TULLETT WM, BLYTH AS, DOUGALL JR. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993, **48** : 892-895

NUVIALS X, MASCLANS JR, PERACLAULA R, DELATORRE FJ. Hyponatraemic coma after ecstasy ingestion. *Int Care Med* 1997, **23** : 480

O'DWYER G, BUCKLEY M, O'MORAIN C, FITZPATRICK G. Multiple organ dysfunction following ingestion of methylenedioxyamphetamine (MDA). *Clinical Intensive Care* 1995, **6** : 181-183

O'NEILL D, DATT JK. Methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy ») associated keratopathy. *Eye* 1993, **7** : 805-806

ONWUDIKE M. Ecstasy induced retropharyngeal emphysema. *J Accid Emerg Med* 1996, **13** : 359-361

ORANJE WA, VON POL P, WURFF VDA, ZEIJEN RN, STOCKBRUGGER RW, ARENDS JW. XTC-induced hepatitis. *Neth J Med* 1994, **44** : 56-59

PADKIN A. Treating MDMA (« Ecstasy ») toxicity. *Anaesthesia* 1994, **49** : 259

PARR MJA, LOW HM, BOTTERILL P. Hyponatraemia and death after ecstasy ingestion. *Med J Aust* 1997, **166** : 136-137

PEREIRA SP, MCCARTHY M, ELLIS AJ, WENDON J, PORTMANN B et coll. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1997, **26** : 1010-1017

PEROUTKA SJ, NEWMAN H, HARRIS H. Subjective effects of 3,4-methylene dioxymetamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1988, **1** : 273-277

PINCH EY, SELL L. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. *Br Med J* 1996, **313** : 690

PRIORI A, BERTOLASI L, BERARDELLI A, MANFREDI M. Acute dystonic reaction to Ecstasy. *Movement Disorders* 1996, **10** : 353

REMY AJ, LARREY D. Current aspects of the hepatobiliary toxicity of drugs. *Hepato-Gastro* 1996, **3** : 399-404

REZVANI K, KURBAAN AS, BRENTON D. Ecstasy induced pneumomediastinum. *Thorax* 1996, **51** : 960-961

RICAUARTE GA, FINNEGAN KT, IRWIN I, LANGSTON JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA : Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 699-710

RITTOO D, RITTOO DB, RITTOO D. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 309-310

ROBERTS L, WRIGHT H. Survival following intentional massive overdose of 'Ecstasy'. *J Accid Emerg Med* 1994, **11** : 53-54

ROHRIG TP, PROUTY RW. Tissue distribution of methylenedioxyamphetamine. *J Anal Toxicol* 1992, **16** : 52-53

ROTHWELL PM, GRANT R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by 'ecstasy'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1035

SATCHELL SC, CONNAUGHTON M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and extreme rises in serum creatinine kinase following MDMA ingestion. *Br J Hosp Med* 1994, **51** : 495

SAWYER J, STEPHENS WP. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 5-6

- SCHULDINER S, STEINER-MORDOCH S, YELIN R, WALL SC, RUDNICK G. Amphetamine derivatives interact with both plasma membrane and secretory vesicle biogenic amine transporters. *Mol Pharmacol* 1993, **44** : 1227-1231
- SCREATON GR, SINGER M, CAIRNS HS, THRASHER A, SARNER M, COHEN SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (« ecstasy ») abuse. *Lancet* 1992, **339** : 677-678
- SEYMOUR HR, GILMAN D, QUIN JD. Severe ketoacidosis complicated by « Ecstasy » ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med* 1996, **13** : 908-909
- SHEARMAN JD, CHAPMAN RW, SATSANGI J, RYLEY NG, WEATHERHEAD S. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 309
- SOLOWIJ N, HALL W, LEE N. Recreational MDMA use in Sydney : a profile of « Ecstasy » users and their experiences with the drug. *British Journal of Addiction* 1992, **87** : 1161-1172
- STELL IM, RYAN JM. Gamma hydroxybutyrate is a new recreational drug that may lead to lose consciousness. *Br Med J* 1996, **313** : 424
- STRASSMAN RJ, QUALLS CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans : I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 85-97
- SUAREZ RV, RIEMERSMA R. « Ecstasy » and sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol* 1988, **9** : 339-341
- SULTANA SR, BYRNE DJ. « Raver's » haematuria. *J R Coll Surg Edinb* 1996, **41** : 419-420
- TEHAN B, HARDERN R, BODENHAM A. Hyperthermia associated with 3,4-methylenedioxyethamphetamine (« Eve »). *Anaesthesia* 1993, **48** : 507-510
- TILLMANN HL, VANPELT FNAM, MARTZ W, LUECKE T, WELP H et coll. Accidental intoxication with methylene dianiline p,p'-diaminodiphenylmethane - acute liver damage after presumed ecstasy consumption. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, **35** : 35-40
- WAKE D. Ecstasy overdose : a case study. *Intensive & Critical Care Nursing* 1995, **11** : 6-9
- WALSH T, CARMICHAEL R, CHESTNUT J. A hyperthermic reaction to « ecstasy ». *Br J Hosp Med* 1994, **51** : 476
- WATSON JD, FERGUSON C, HINDS CJ, SKINNER R, COAKLEY JH. Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. Does Dantrolène have a place ? *Anaesthesia* 1993, **48** : 1057-1060
- WEBB C, WILLIAMS V. Ecstasy intoxication : Appreciation of complications and the role of Dantrolène. *Anaesthesia* 1993, **48** : 542-543
- WEINMANN W, BOHNERT M. Lethal monointoxication by overdosage of MDEA. *Forensic Sci Int* 1998, **91** : 91-101
- WHITE JM, BOCHNER F, IRVINE RJ. The agony of ecstasy. *Med J Aust* 1997, **166** : 117-118
- WHITEHEAD BF, de LEVAL MR. Paediatric lung transplantation : the agony and the ecstasy. *Thorax* 1994, **49** : 437-439

WICKREMASINGHE M. Ecstasy and crack cocaine (ecstasy induced pneumomediastinum). *Thorax* 1996, **51** : 962-963

WILKERSON G, LONDON ED. Effects of methylenedioxy-methamphetamine on local cerebral glucose utilisation in the rat. *Neuropharmacology* 1989, **28** : 1129-1138

WILKINS B. Cerebral oedema after MDMA (« ecstasy ») and unrestricted water intake. Hyponatraemia must be treated with low water input. *Br Med J* 1996, **313** : 689-690

WILLIAMS A, UNWIN R. Prolonged elevation of serum creatine kinase (ck) without renal failure after ingestion of ecstasy. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 361-362

WOODROW G, HARNDEN P, TURNEY JH. Acute renal failure due to accelerated hypertension following ingestion of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (« ecstasy »). *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 399-400

WOODS JD, HENRY JA. Hyperpyrexia induced by 3,4-methylenedioxy-amphetamine (« Eve »). *Lancet* 1992, **340** : 305

7

Effets psychologiques et psychopathologiques

Les données retrouvées dans la littérature sur les conséquences psychologiques et psychopathologiques du MDMA sont relativement pauvres. L'analyse sur les effets de la MDMA chez l'homme et les complications psychopathologiques s'appuie essentiellement sur des séries de cas décrits par différents auteurs.

Effets subjectifs, effets indésirables

Dans le cadre de la littérature américaine, il est intéressant de voir que ce produit a été utilisé entre 1970 et 1985 par des thérapeutes marginaux, dans l'objectif de faciliter « la relation et l'introspection ». Greer et Tolbert (1986), rapportent une étude sur 29 sujets. Dans les protocoles, la MDMA était ingérée à la dose de 75 à 175 mg per os. Il est décrit un effet commençant de 35 à 45 mn après l'ingestion et durant au moins 2 à 4 heures. Sur le plan thérapeutique, l'objectif était de faciliter l'expression émotionnelle et, de ce fait, l'alliance thérapeutique. Downing a réalisé une étude sur 21 volontaires sains auxquels il proposait une dose unique de MDMA (de 75 à 165 mg) avec suivi de l'état clinique dans les 24 heures suivant la prise (Downing, 1986). Dans la même perspective, il faut citer l'enquête de Liester et coll. (1992) effectuée sur 20 psychiatres consommant de la MDMA. Il s'agit d'une étude rétrospective analysant les effets immédiats et à plus long terme.

Les effets apparaissant dans la demi-heure qui suit la prise du produit et durant trois à six heures peuvent être décrits ainsi :

- une désinhibition ;
- une sensation d'acuité mentale ;
- une facilitation de la communication avec autrui ;
- un sentiment d'intimité avec l'entourage, de rapprochement émotionnel ;
- une diminution de la sensation de fatigue, une hypervigilance, une hyperactivité motrice ;

- une euphorie ;
- des hallucinations visuelles, décrites dans 10 à 20 % des cas.

Des effets indésirables sont fréquents : angoisse, palpitations, nausées, bouche sèche, contractures et douleurs musculaires (la plus banale est un trismus qui s'accompagne fréquemment de bruxisme). Les jours suivants, il est décrit une irritabilité, des troubles de la concentration, une fatigue, des algies. Il n'est pas signalé d'effet secondaire défavorable prolongé.

Les effets de la MDMA enregistrés dans l'étude de Liester et coll. (1992), analysée dans la thèse de Cammas (1995), sont rassemblés dans le tableau 7.I. Les auteurs ne mettent pas en évidence de syndrome de dépendance ou de sevrage. Les prises thérapeutiques ne sont pas répétées plus d'une fois par semaine.

Tableau 7.I : Effets subjectifs, effets indésirables de la MDMA, classés par ordre décroissant de fréquence (d'après Liester et coll., 1992).

Effets immédiats	Effets persistants moins d'une semaine	Effets persistants plus d'une semaine
Altération des perceptions temporelles	Diminution du sommeil	Amélioration des relations sociales
Augmentation de la communication	Diminution de l'appétit	Modification des convictions et pratiques spirituelles ou religieuses
Diminution des défenses	Augmentation de la sensibilité aux émotions	Modification des aspirations personnelles
Diminution des sensations de peur	Diminution des performances aux tâches mentales ou physiques	Amélioration des activités professionnelles
Modification des perceptions visuelles	Diminution du désir de performance à ces tâches	Diminution des défenses
Troubles du langage	Augmentation des capacités d'interaction aux autres	Diminution du désir de consommer de l'alcool
Conscience de souvenirs jusque-là ignorés	Diminution de l'agressivité	Diminution des peurs
Diminution des obsessions	Diminution des peurs	Augmentation de la sensibilité aux émotions
Modifications cognitives	Perturbations cognitives	Augmentation du désir de consommer des substances hallucinogènes
Diminution de l'agitation	Humeur dépressive	Amélioration des relations familiales
Diminution de l'impulsivité	Diminution des obsessions	Modification des phases de carrière professionnelle
Diminution des comportements compulsifs	Troubles du langage	Diminution des obsessions
Diminution de l'anxiété	Augmentation de l'agitation	
Altération des perceptions spatiales	Altération des perceptions temporelles	
Diminution du besoin de sommeil	Diminution de l'anxiété	
Augmentation de la libido	Diminution de la libido	
	Trismus	

Quatre études rétrospectives de type « sondage » (Peroutka et coll., 1988 ; Solowij et coll., 1992 ; Cohen, 1995 ; Davison et Parrot, 1997) ont été effectuées chez des usagers d'ecstasy. Elles rassemblent 720 sujets. Les mêmes effets somatiques que dans les études prospectives ont été décrits, auxquels il faut ajouter les symptômes suivants : sécheresse de la bouche, tics et mouvements involontaires, paresthésies, troubles de la vue, sensation de malaise, ralentissement du rythme respiratoire, illusions ou hallucinations visuelles. Cohen (1995) s'est intéressé aux effets indésirables à long terme, plusieurs mois après la prise d'ecstasy, chez 500 utilisateurs de MDMA. De nombreux usagers rapportent un état dépressif apparaissant immédiatement après l'effet du produit et se poursuivant des mois, voire des années après : dépersonnalisation (54 %), insomnie, dépression (38 %) et flash-back (27 %), ainsi que des effets physiques : douleurs lombaires (48 %), hypertonie cervicale (48 %), douleurs articulaires (36 %), rash et acné (31 %), fréquentes céphalées (30 %) douleurs gastriques (24 %). Il ne trouve pas de relation entre ces effets indésirables et l'importance des prises d'ecstasy. Bien que la majorité des sujets se sentent euphoriques sous l'influence de la MDMA, il semble qu'ils ressentent des effets indésirables à la fois pendant et après l'expérience. Dans ces études rétrospectives, l'ecstasy provient du commerce illicite et peut donc contenir des impuretés et des produits associés ; cependant le cortège de symptômes présents est bien de type amphétaminique. Dans l'étude de Solowij et coll. (1992), on apprend que seuls 5 % des usagers interrogés ont signalé les troubles cliniques à un médecin, donnée matérialisant l'importance de la sous-notification des effets indésirables auprès des médecins.

Complications psychopathologiques

Alors qu'il semble que l'Europe soit concernée au premier chef par la diffusion de l'ecstasy, il est intéressant de noter la provenance des articles retrouvés sur les complications psychiatriques engendrées par la prise d'ecstasy : onze proviennent des Etats-Unis, six d'Angleterre, trois d'Irlande, cinq d'Italie, un d'Allemagne, un d'Australie et un de Nouvelle Zélande (tableaux 7.II et 7.III). Dans la plupart des cas, il s'agit de descriptions de cas cliniques ou de lettres à la rédaction.

Cas cliniques

On trouve ainsi douze psychoses aiguës avec une thématique de délire de persécution, six psychoses chroniques évoquant un délire paranoïaque, cinq flash-backs, quatre états de panique anxieuse et trois dépressions. Les symptômes relevés sont rapportés rétrospectivement à la prise de produit et n'ont aucune caractéristique spécifique.

Tableau 7.II : Psychoses aiguës et chroniques, flashback après consommation de MDMA.

Auteurs	Age	Sexe	Durée d'utilisation	Troubles cliniques
Cassidy et Ballard (1994)	21	H	6 mois	Psychose aiguë + troubles thymiques
	17	H	4 ou 5 mois	Psychose aiguë
Creighton et coll. (1991)	22	H	4 mois (4 à 7/jr)	Flashback
	22	F	2 prises	Flashback
	17	F	1 prise	Flashback
Gouzoulis et coll. (1993)	33	H	1 prise	Psychose aiguë
Keenan et coll. (1993)	17	H	5 mois (2/semaine)	Psychose chronique
Lee (1994)	?	2 F	?	Psychose catatonique
Mc Guire et coll. (1994)	28 22	H H	18 mois (week-end) 2 ans	Psychose chronique paranoïaque Psychose paranoïaque
	?	2 H	?	Flashback
	19	H	1 prise	Psychose aiguë
	19	H	4 mois	Délire paranoïaque
	24	H	7 mois	Délire paranoïaque
	32	H	1 an	Délire paranoïaque
	20	H	15 mois	Psychose aiguë
	21	H	1 an	Délire paranoïaque
	20	H	20 mois	Délire paranoïaque
Schifano et Magni (1991)	24	H	4 ans	Psychose chronique
Series et coll. (1994)	24	H	2 prises	Psychose aiguë paranoïaque
Williams et coll. (1993)	18	H	4 prises	Psychose chronique

Les complications psychiatriques surviennent soit immédiatement après la prise de MDMA, en particulier pour les pathologies aiguës, soit dans les jours qui suivent. Elles sont décrites après une première prise ou chez des usagers réguliers.

Dans les observations, les sujets consomment de l'ecstasy pratiquement toujours en association, le plus souvent avec du cannabis et de l'alcool, mais parfois avec de la cocaïne et plus rarement avec de l'héroïne.

Sur le plan des modes de consommations, la consommation régulière d'ecstasy, durant le week-end, depuis plusieurs mois, est fréquente. Mais assez souvent, il est rapporté un usage en d'autres occasions, voire un usage quotidien. Le sujet lui-même relie souvent ses troubles à la prise de produit.

Tableau 7.III : Dépression et attaques de panique après consommation de MDMA.

Auteurs	Age	Sexe	Durée d'utilisation	Troubles cliniques
Benazzi et Mazzoli (1991)	23	H	4 prises	Etat dépressif majeur
Cohen (1996)	22	F	6 ans (par épisodes)	Episode dépressif + attaques de panique
	17	H	1 prise	Dépression, déréalisation et suicide réussi
Mc Guire et coll. (1994)	38	H	1 an	Etat dépressif majeur
	18	F	4 mois	Attaques de panique, flashback
	22	F	3 ans	Attaques de panique
Pallanti et Mazzi (1992)	27	H	10 mois	Attaques de panique
	21	H	3 prises en 6 mois	Attaques de panique
	28	F	1 fois/2 mois (2 ans)	Attaques de panique
Series et coll. (1994)	23	F	2 mois	Etat dépressif + angoisse
Whitaker-Azmitia et	26	H	1 prise	Attaques de panique
Aronson (1989)	25	H	6 prises	Attaques de panique
	22	F	?	Attaques de panique

Dans certaines observations, les sujets arrêtent leur consommation avant de consulter, ce qui ne suffit pas à interrompre les troubles. Il s'agit là d'une observation courante. La pathologie mentale iatrogène ne s'interrompt pas à l'arrêt du produit déclenchant.

A travers l'analyse des cas, il apparaît que la prise de MDMA peut précipiter un état pathologique chez quelqu'un sans antécédent.

Etudes d'observation

McGuire et coll. (1994) étudient un groupe de 13 patients venant consulter entre 1990 et 1992 au Maudsley and Bethlem Royal Hospital et présentant une histoire de consommation de MDMA. Les patients dont les symptômes préexistaient à la prise d'ecstasy ont été exclus. La psychopathologie des troubles associés avec la prise de MDMA a été comparée avec celle d'un groupe de 345 sujets admis dans le même hôpital durant la même période, sujets sans antécédent de prise de produit illicite. Pour tous les sujets, il s'agissait d'une première admission. Les groupes ont été appariés en fonction de diverses variables : sexe, âge...

Les délires de persécution de type paranoïaque sont les troubles cliniques les plus fréquemment associés avec la prise de MDMA. Mais, d'autres troubles

psychotiques sont fréquents et le profil clinique des psychoses observées est très comparable à celui du groupe contrôle. L'ecstasy peut entraîner des psychoses, des dépressions, des troubles paniques chez des sujets prédisposés. Ces symptômes renvoient à une pathologie dite « fonctionnelle ». D'autres troubles semblent plus organiques, comme les illusions et les hallucinations. Ces phénomènes visuels sans délire et avec préservation de « l'insight » peuvent persister longtemps et font penser à des lésions occipito-pariétales. En regard de ce type de troubles, l'auteur évoque une origine organique avec l'atteinte des neurones sérotoninergiques, en faisant un parallèle avec la description des effets toxiques sur les neurones sérotoninergiques décrits chez les primates. Il faut noter que de nombreux patients utilisent d'autres substances en association avec l'ecstasy, ce qui peut contribuer à la diversité des psychopathologies. Par ailleurs, on ne peut exclure l'effet des autres substances dans l'apparition des troubles.

Schifano et coll. (1996) ont mené une étude sur 150 usagers de MDMA consultant dans l'unité de traitement des conduites addictives de Padoue. Tous les sujets consultant ayant consommé au moins une fois du MDMA ont été inclus. Les modes de consommation rapportés sont les mêmes que ceux retrouvés habituellement.

Il est intéressant de noter que 79 sujets (53 %) présentaient un ou plusieurs troubles psychopathologiques apparus postérieurement au début de la consommation du produit. Il s'agit de dépression, de troubles psychotiques, de troubles cognitifs et d'épisodes boulimiques. Les patients présentant des troubles psychopathologiques sont significativement plus jeunes (22 versus 23 ans), ont consommé de plus grande quantité (47 versus 3 comprimés) avec une plus grande fréquence (1 versus 0,4 cp/semaine) pendant une plus longue durée (52 semaines versus 14) et avec un plus grand nombre de comprimés dans la même soirée (3 versus 1). De même, il apparaît clairement dans cette étude que ceux qui consomment conjointement de l'alcool ont un risque 2,5 fois plus grand d'avoir des troubles psychopathologiques associés. Même si cette étude est rétrospective, elle n'en reste pas moins intéressante par le nombre de sujets considérés.

Troubles cognitifs

Schifano et coll. (1996) notent dans leur étude une proportion de 52 % de troubles cognitifs rapportés par les patients. Il faut rapprocher ces chiffres de ceux de l'étude de Krystal et coll. (1992). Ceux-ci décrivent dans une série de 9 sujets ayant une longue histoire de consommation de MDMA, des altérations cognitives. Malheureusement, dans cette dernière étude, il n'existe pas de groupe contrôle. Parrott et coll. (1998) ont comparé les performances cognitives de trois groupes de jeunes : 10 usagers d'ecstasy (≥ 10 fois), 10 « novices » (1 à 9 fois) et 10 contrôles. Certains paramètres (vigilance,

vitesse de réponse) ont été trouvés identiques dans les trois groupes. Par contre, la mémoire immédiate et retardée des mots était significativement abaissée dans les 2 groupes d'usagers d'ecstasy. Spatt et coll. (1997) rapporte chez une jeune femme la survenue de troubles importants de la mémoire après une prise unique d'un demi comprimé d'ecstasy, probablement dus à des altérations dans la région de l'hippocampe.

En conclusion, à l'exception des deux études américaines réalisées chez des volontaires sains ou dans le cadre de psychothérapies, l'analyse décrite ici se rapporte à des sujets en difficulté, dont on peut penser qu'ils ne représentent qu'un faible pourcentage des consommateurs. Cependant, à travers la littérature, il apparaît clairement qu'un certain nombre de sujets prenant de l'ecstasy présente une décompensation psychopathologique. Même s'il est impossible de connaître leur fonctionnement psychique antérieur, la MDMA apparaît nettement comme un facteur précipitant.

L'usage de l'ecstasy s'inscrit le plus souvent dans un cadre festif et récréationnel. Néanmoins, il existe des sujets pour lesquels une répétition quotidienne des prises évoque un contexte de dépendance. Enfin, il faut rappeler qu'il existe pratiquement toujours une prise associée de produits psychotropes (alcool, cannabis, benzodiazépines, cocaïne).

BIBLIOGRAPHIE

BENAZZI F, MAZZOLI M. Psychiatric illness associated with « ecstasy ». *Lancet* 1991, **338** : 1520

CAMMAS G. Thèse pour le Doctorat en Médecine, « L'ecstasy : une nouvelle drogue, de la pharmacologie au rêve », 1995

CASSIDY G, BALLARD CG. Psychiatric sequelae of MDMA (ecstasy) and related drugs. *Ir J Psychol Med* 1994, **11** : 132-133

COHEN RS. Subjective reports on the effects of the MDMA (« ecstasy ») experience in humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1995, **19** : 1137-1145

COHEN RS. Adverse symptomatology and suicide associated with the use of methylenedioxymethamphetamine (MDMA ; « Ecstasy »). *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 819-820

COHEN RS, COCORES J. Neuropsychiatric manifestations following the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA : « Ecstasy »). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997, **21** : 727-734

CREIGHTON FJ, BLACK DL, HYDE CE. « Ecstasy » psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991, **159** : 713-715

CURRAN HV, TRAVILL RA. Mood and cognitive effects of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « Ecstasy ») : week-end « high » followed by mid-week low. *Addiction* 1997, **92** : 821-831

- DAVISON D, PARROT AC. Ecstasy (MDMA) in recreational users : self reported psychological and physiological effects. *Human Pharmacol* 1997, **12** : 221-226
- DOWNING J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. The MDMA Conference (1986, Oakland, California). *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 335-340
- GOUZOU LIS E, BORCHARDT D, HERMLE L. A case of toxic psychosis induced by « eve » (3,4-methylenedioxyethylamphetamine). *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 75
- GREER G, TOLBERT R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 319-327
- GRINSPOON L, BAKALAR JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process ? *Am J Psychother* 1986, **40** : 393-404
- HAYNER GN, MCKINNEY H. MDMA : la face sombre d'ecstasy. *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 341-347
- KEENAN E, GERVIN M, DORMAN A, O'CONNOR JJ. Psychosis and recreational use of MDMA (« Ecstasy »). *Ir J Psychol Med* 1993, **10** : 162-163
- KOSTEN TR, PRICE LH. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992, **180** : 353-354
- KRYSTAL JH, PRICE LH, OPSAHL C, RICAURTE GA, HENINGER GR. Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use : Effects on mood and neuropsychological function ? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992, **18** : 331-341
- LEE JWY. Catatonic stupor after « ecstasy ». *Br Med J* 1994, **308** : 717-718
- LIESTER MB, GROB CS, BRAVO GL, WALSH RN. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992, **180** : 345-352
- MCGUIRE P, FAHY T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ('ecstasy'). *Br Med J* 1991, **302** : 697
- MCGUIRE P, FAHY T. Flashbacks following MDMA. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 276
- MCGUIRE PK, COPE H, FAHY TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4- methylenedioxymethamphetamine (« Ecstasy »). *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 391-395
- PALLANTI S, MAZZI D. MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992, **32** : 91-95
- PARROTT AC, LEES A, GARNHAM NJ, JONES M, WESNES K. Cognitive performance in recreational users of MDMA of « ecstasy » : evidence for memory deficits. *J Psychopharmacol* 1998, **12** : 79-83
- PARROTT AC. The psychobiology of MDMA or « ecstasy » : symposium arranged by the Psychobiology Section, at the Annual Conference of the British Psychological Society, Heriot-Watt University, Edinburgh, April 1997. *J Psychopharmacol* 1998, **12** : 97-102
- PEROUTKA SJ, NEWMAN H, HARRIS H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacol* 1988, **1** : 273-277

- POOLE RG, BRABBINS CJ. Psychopathology and « ecstasy ». *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 837
- RIEDLINGER TJ, RIEDLINGER JE. Psychedelic and entactogenic drugs in the treatment of depression. *J Psychoactive Drugs* 1994, **26** : 41-55
- SCHIFANO F. Psychose atypique chronique liée à l'utilisation de MDMA (« ecstasy »). *Lancet* 1991, **338** : 1335
- SCHIFANO F, MAGNI G. MDMA (« Ecstasy ») abuse : Psychopathological features and craving for chocolate : A case series. *Biol Psychiatry* 1994, **36** : 763-767
- SCHIFANO F. Dangerous driving and MDMA (« Ecstasy ») abuse. *J Serot Res* 1995, **2** : 53-57
- SCHIFANO F, DI FURIA L, FORZA G, MINICUCI N, BRICOLO R. « Characteristics and psychopathological consequences of MDMA (« ecstasy ») submitted to : Drug & alcohol dependence, intern. Ecstasy conference, Bologne, Italy, novembre 1996
- SERIES H, BOELES S, DORKINS E, PEVELER R. Psychiatric complications of « Ecstasy » use. *J Psychopharmacol* 1994, **8** : 60-61
- SOLOWIJ N, HALL W, LEE N. Recreational MDMA use in Sidney : a profile of « ecstasy » users and their experience with the drug. *Br J Addict* 1992, **87** : 1161-1172
- SOLOWIJ N. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine). *Curr Opin Psychiatr* 1993, **6** : 411-415
- SPATT J, GLAWAR B, MAMOLI B. A pure amnesic syndrome after MDMA (ecstasy) ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, **62** : 418-419
- STRASSMAN RJ. Hallucinogenic drugs in psychiatric research and treatment. *J Nerv Ment Dis* 1995, **183** : 127-138
- WEINRIEB RM, O'BRIEN CP. Persistent cognitive deficits attributed to substance abuse. *Neuro Clin* 1993, **11** : 663-691
- WHITAKER AZMITIA PM, ARONSON TA. « Ecstasy » (MDMA) - Crise d'angoisse provoquée. *Am J Psychiatr* 1989, **146** : 119
- WILLIAMS H, MEAGHER D, GALLIGAN P. MDMA (« Ecstasy ») ; a case of possible drug-induced psychosis. *Ir J Med Sci* 1993, **162** : 43-44
- WINSTOCK AR. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA. *Br Med J* 1991, **302** : 1150-1151

II

Ecstasy, contextes d'usage

Introduction

La diffusion de la MDMA, tout d'abord aux Etats-Unis puis en Europe, est associée à deux particularités. Le fait que ce produit, bien que non commercialisé, a été utilisé jusqu'en 1984 dans certains milieux de psychothérapeutes a certainement favorisé dès le début des années 1980 sa popularité dans les campus américains sous l'appellation « ecstasy », remplaçant la cocaïne dans la jeunesse branchée. Le deuxième élément ayant contribué à sa diffusion est lié à la musique. L'ecstasy est une substance psychoactive utilisée pour le plaisir, généralement en dansant. Le développement de groupes musicaux intégrant les plus récents progrès technologiques et l'organisation grâce aux sonos mobiles de gigantesques fêtes musicales ont permis de marier un type de musique et les effets spécifiques d'un produit. C'est en effet principalement à titre récréatif que l'ecstasy a gagné l'Europe via Ibiza, dans le courant des années 1980, et s'y est répandue à une vitesse d'ailleurs différente selon les pays. Les Pays-Bas, la Belgique l'Allemagne, l'Espagne et l'Europe de l'Est ont très vite été impliqués dans sa production.

Certes associée à ce type de manifestations, la consommation d'ecstasy n'est cependant pas revendiquée par le mouvement musical *techno* et pas plus fréquente, diront certains, que la consommation d'autres substances actives au cours des *rave parties*. Quelques enquêtes quantitatives (épidémiologiques) et qualitatives (ethnographiques et sociologiques) tentent d'apporter un éclairage spécifique dans les différents pays européens. Parmi ces pays, la Grande-Bretagne présente la consommation la plus élevée : il semble que 500 000 personnes consomment de l'ecstasy chaque semaine. Au moins 5 millions de personnes en ont déjà consommé, et un jeune de 16 à 19 ans sur 10 en a déjà pris. Les statistiques de mortalité et de morbidité sont incomplètes du fait du non-enregistrement des décès et du peu d'études sur les effets à long terme. La *Drugs charity lifeline* a comptabilisé en Grande-Bretagne une soixantaine de décès liés à la prise d'ecstasy, depuis 1987. L'ecstasy est principalement utilisée par des sujets âgés de moins de 35 ans, et semble plus fréquemment consommée par les jeunes adultes de 18 à 25 ans que par les adolescents.

L'évolution de la consommation d'ecstasy dans les pays européens est encore peu documentée. Pour certains auteurs, il semblerait que cette consommation atteigne un palier en Angleterre, pays où elle est la plus ancienne. Pour d'autres, c'est une consommation toujours en progression. Les statistiques policières concernant les saisies et les interpellations sont indicatives des nouvelles tendances, sans toutefois constituer des preuves. Les saisies ont été multipliées par 26 en France entre 1992 et 1996.

Les médias ont largement exploité le phénomène « ecstasy ». Presse grand public ou presse plus spécialisée, l'information véhiculée n'est pas toujours le reflet de la réalité et les références scientifiques et médicales sont interprétées en fonction du débat d'opinion souhaité.

8

Consommation en population générale

Les méthodes épidémiologiques visent à mesurer la fréquence des phénomènes de santé (épidémiologie descriptive) et à mettre en évidence les facteurs (dits « facteurs de risque ») qui y sont associés (épidémiologie analytique). Ces facteurs « accompagnent » le phénomène étudié. Cela ne signifie pas forcément qu'ils « l'expliquent ».

A propos de l'usage de produits psycho-actifs, il convient de rappeler que la production d'un produit précède sa consommation, mais ne la détermine pas. Les complications physiques ou psychologiques liées à l'usage ne concernent qu'une minorité de consommateurs. Ainsi, le processus qui va de la production du produit à la dépendance, voire au décès, n'est pas linéaire et le passage d'une étape à une autre (consommation occasionnelle - consommation régulière - abus - dépendance) est loin d'être automatique, en particulier en ce qui concerne la consommation d'ecstasy pour laquelle le décès peut survenir indépendamment de toute dépendance. Les données épidémiologiques peuvent être recueillies à plusieurs stades de ce processus. Les résultats sont à interpréter en fonction de ce point d'observation.

Les enquêtes en population générale (par sondage aléatoire) permettent de mesurer la prévalence et l'incidence¹ de la consommation dans une population ciblée (définie par son âge, son statut, son lieu d'habitation), de rendre compte de l'hétérogénéité des comportements et d'observer l'histoire naturelle de la « maladie ». Plusieurs conditions sont pré-requises, dont un échantillon représentatif de cette population (ce qui signifie que chaque unité a la même chance d'être tirée au sort), un taux de participation suffisant (au moins 70 % à 80 % de la population ciblée), un outil d'observation (questionnaire ou entretien) standardisé et validé, un mode de passation qui préserve l'anonymat. Les « enquêtes en population » sous-estiment généralement les gros

1. La prévalence représente le nombre total des cas à un moment donné sans prendre en compte le moment de la survenue. L'incidence, mesure plus dynamique, représente la fréquence des nouveaux cas apparus dans la population pendant une période donnée (journalière, hebdomadaire, mensuelle ou, le plus fréquemment, annuelle). A incidence égale, la prévalence est d'autant plus importante que la durée moyenne de la maladie est longue.

consommateurs, car ces derniers participent moins (absence du domicile au moment de l'enquête, refus de répondre...) et ont tendance à minimiser leur consommation. Lorsque le comportement étudié est un phénomène rare (et concerne moins de 5 % d'une population), des échantillons de taille très importante sont nécessaires pour permettre des analyses statistiques.

Les statistiques de mortalité, établies d'après les certificats de décès (obligatoires) et notifiant les causes (principales et secondaires) de la mort déclarée par le médecin légiste, permettent de mesurer l'impact léthal d'une pathologie. La gravité de la pathologie et l'efficacité du traitement influent sur l'évolution de la mortalité : la gravité de la pathologie augmente le risque léthal, l'efficacité du traitement le diminue.

La consommation d'ecstasy est un phénomène rarement abordé en tant que tel dans la littérature épidémiologique. Il s'agit d'un produit dont la consommation, essentiellement chez les adolescents et les jeunes adultes, est récente.

Enquêtes en population générale

La majorité des études en population générale proviennent des Etats-Unis et du Royaume-Uni. Des enquêtes publiées ou non ont également été réalisées dans différents pays européens concernant la consommation des drogues de synthèse.

Les données recueillies au niveau européen indiquent que presque tous les pays sont concernés par la consommation d'ecstasy (tableau 8.Ia). Toutefois, la prévalence de la consommation en population générale semble plus élevée dans certains pays tels que le Royaume-Uni, les Pays-Bas et l'Espagne. Elle est de 3 % au Royaume-Uni en 1996 et déjà de 3,1 % à Amsterdam en 1994. En Espagne, la consommation de « designer drugs » est de 1,8 % en 1995. Les prévalences, au cours de l'année précédant l'enquête, sont plus faibles. La consommation d'ecstasy comparée à celle des amphétamines est, dans certains pays, équivalente ou même supérieure, comme à Amsterdam où elle est presque trois fois plus élevée (1,4 %) que celle des amphétamines (0,5 %) et du LSD (0,5 %).

Des différences importantes de prévalence de consommation sont observées selon les tranches d'âge considérées en population générale, comme le montre le tableau 8.Ib. L'étude européenne (ESPAD, Hibell et coll., 1997), qui a surtout porté sur les pays du Nord et de l'Est²), montre que, parmi les 15-16 ans, la proportion de consommateurs est plus élevée au Royaume-Uni qu'ailleurs et ce, pour les garçons (11 % en Irlande, 9 % en Angleterre

2. Cette étude n'inclut pas l'Espagne, l'Allemagne, la Suisse, la Belgique, les Pays Bas et la France.

Tableau 8.1a : Prévalence (%) de la consommation d'ecstasy et d'amphétamines en population générale (données de l'European Monitoring Centre for Drug Addiction).

Pays	Tranche d'âge	Année	Au cours de la vie		Au cours de l'année précédente	
			Ecstasy	Amphé- tamines	Ecstasy	Amphé- tamines
Allemagne de l'Ouest	18-59	1995	1,6	2,8	0,9	0,8
Allemagne de l'Est	18-59	1995	0,7	0,7	0,6	0,2
Belgique (Flandres)	18-65	1995	0,5	0,9	-	-
France	18-75	1995		0,7		0,3
Finlande	16-74	1996	0,2	0,7	-	-
Espagne	15-70	1995	1,8*	2,3	1,2*	1,0
Royaume-Uni	16-59	1996	3,0	9,0	1,0	3,0
Pays-Bas (Amsterdam)	> 12	1994	3,1	4,7	1,4	0,5
Suède	15-75	1996	0	2,0	-	-

* : designer drugs.

Tableau 8.1b : Prévalence (%) de la consommation d'ecstasy et d'amphétamines en population jeune (données de l'European Monitoring Centre for Drug Addiction).

Pays	Tranche d'âge	Année	Au cours de la vie		Au cours de l'année précédente	
			Ecstasy	Amphé- tamines	Ecstasy	Amphé- tamines
Allemagne de l'Ouest	18-39	1995	2,8	4,2	1,6	1,4
Allemagne de l'Est	18-39	1995	1,4	1,3	1,2	0,4
Belgique (Flandres)	18-39	1995	1,1	1,7	-	-
Espagne	15-39	1995	3,1 *	3,8	2,2 *	1,7
Royaume-Uni	16-29	1996	16,0	10,0	8,0	3,0
Suède	15-39	1996	1,0	3,0	-	-

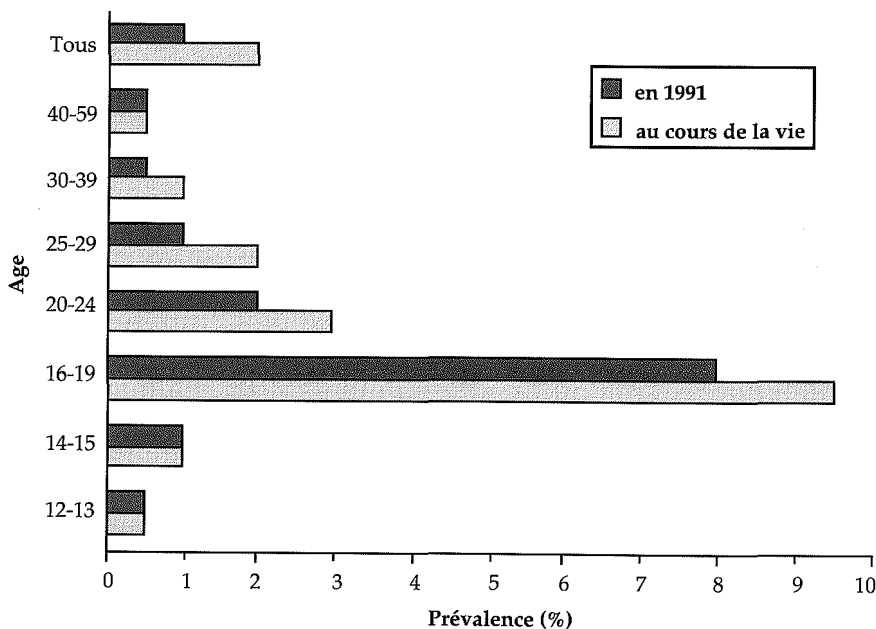
* : designer drugs.

inférieure à 5 % ailleurs), comme pour les filles (6 % en Irlande, 7 % en Angleterre inférieure à 1 % ailleurs). Wright et Pearl (1990, 1995) montrent que la proportion d'adolescents de 14-15 ans connaissant quelqu'un consommant de l'ecstasy ou à qui il en a été proposé a fait un bond de 5 à 43 % entre 1989 et 1994, indiquant nettement l'étendue de la diffusion de l'ecstasy et son accessibilité.

Pour les jeunes adultes (18-25 ans), les prévalences de consommation sont encore plus élevées que pour les adolescents de moins de 18 ans. Au Royaume-Uni, la proportion atteint 13-18 % (Webb et coll., 1996). Pour la consommation des amphétamines et du LSD, on observe la même augmentation de prévalence chez les jeunes adultes.

L'étude de Mott et Mirrlees-Black (1993) réalisée en Angleterre et au Pays de Galles concerne 7 000 personnes âgées de 12 à 59 ans interrogées sur leur consommation de douze drogues au cours de la vie et au cours de l'année 91. Dix sept pour cent des personnes interrogées disent avoir consommé l'une des drogues et 6 % au cours de l'année. Les sujets de 16 à 29 ans sont plus nombreux à avoir pris une drogue ou plus (26 %, 14 % au cours de l'année 1991), surtout les hommes (33 % contre 23 % des femmes). Le cannabis est de loin la drogue la plus consommée (24 %) pour les 16 à 29 ans et 9 % pour les 14-15 ans. Les amphétamines arrivent ensuite (9 % pour les 16 à 29 ans). L'ecstasy (9 %) et le LSD (8 %) sont principalement consommés par les 16-19 ans. La cocaïne est consommée par 3 % des 16-29 ans et 1 % dit en avoir consommé en 1991. Peu de sujets (moins de 1 %) de 12 à 59 ans rapportent avoir pris du crack ou de l'héroïne. La figure 8.1 indique les prévalences de consommation d'ecstasy selon la tranche d'âge.

Aux Etats-Unis, les prévalences de consommation d'ecstasy en population générale semblent moins élevées qu'au Royaume-Uni. D'après Johnston et



150 **Figure 8.1 : Prévalence (%) de la consommation d'ecstasy au Royaume-Uni, selon la tranche d'âge (d'après Mott et Mirrlees-Black, 1993).**

coll. (1997), 2 % des sujets de 19-20 ans auraient pris de l'ecstasy au moins une fois au cours de leur vie. Toutefois, les études réalisées sur les campus universitaires indiquent des prévalences plus élevées. Ainsi, l'étude de Meilman et coll. (1990), menée sur un campus de Nouvelle-Angleterre en 1987, estimait à 12 % la proportion d'étudiants ayant déjà consommé de l'ecstasy. Selon Cuomo et coll. (1994), chez les étudiants d'un campus de Louisiane, la prévalence de la consommation d'ecstasy est passée de 16 % en 1986 à 24 % en 1990.

En France, pour estimer la consommation des drogues de synthèse en population générale, on dispose des données de 1995 du Baromètre Santé du Comité Français d'Education à la Santé (CFES). Sur un échantillon de 2 000 individus représentatifs de la population de 18 à 75 ans, il y avait une prévalence de consommation d'ecstasy et d'amphétamines de 0,7 % au cours de la vie et de 0,3 % au cours de l'année. Une enquête plus récente effectuée par le service de santé des armées dans les centres de sélection donne des prévalences de consommation plus élevées chez les jeunes hommes de 11 à 23 ans. D'après un échantillon de 2 800 jeunes hommes, près de 4 % ont essayé l'ecstasy en 1996 et plus de 1 % en consomment régulièrement. Au total, environ 5 % en ont consommé au moins une fois. Ces chiffres sont en augmentation par rapport à ceux recueillis au cours de la même enquête en 1995, puisque sur un échantillon de 10 000 jeunes âgés de 18 à 25 ans, la prévalence de consommation d'ecstasy au cours des trois mois précédant l'enquête était de 0,5 %.

Enquêtes en milieu scolaire

Plusieurs enquêtes ont été menées dans la population scolaire en Europe (tableau 8.II). Elles mettent en évidence des prévalences de consommation d'ecstasy qui varient de 1 % à près de 10 % selon les pays. Les prévalences au cours de la vie sont proches de celles rapportées pour les amphétamines et le LSD, dans tous les pays à l'exception du Luxembourg.

Pour la France, les chiffres sont issus d'une étude longitudinale auprès des 20-22 ans (Choquet et Ledoux, données non publiées), extension de l'enquête nationale menée chez les adolescents en 1993 (Choquet et Ledoux, 1994). D'après cette étude longitudinale à effectif réduit, 1,9 % des garçons et 1,1 % des filles auraient déjà fait l'expérience de l'ecstasy, 70 % d'entre eux en ayant consommé une fois ou deux.

Toutes les études auprès des populations juvéniles (Meilman et coll., 1990 ; Forsyth, 1996 ; Graf, 1997 ; CEID, 1998) concordent pour affirmer que la consommation d'ecstasy se situe dans un cadre plus large de consommation de drogues, en particulier d'alcool et de cannabis, et qu'elle intervient tardivement dans la vie des consommateurs, c'est-à-dire après qu'ils aient déjà consommé d'autres produits, comme l'alcool, le tabac ou le cannabis. Parmi

Tableau 8.II : Prévalence (%) de la consommation de drogues de synthèse en population scolaire (données de l'European Monitoring Centre for Drug Addiction).

Pays	Année	Effectif	Prévalence au cours de la vie (%)		
			Ecstasy	Amphétamines	LSD
Belgique (Flandres)	1994	10 414	4,5	4	2,3
Danemark	1995	2 571	1,5	2	1,4
Finlande	1995	2 300	0,2	0,5	0,3
Luxembourg	1992	1 341	0,9	10,6	0,9
Pays-Bas	1992	7 591	5,2	3,3	-
Portugal	1995	9 774	0,54	1,97	0,4
Espagne	1994	21 094	2,9	3,5	4,5
Suède	1996	6 027	0,5	0,6	0,7
Royaume-Uni	1996	7 722	8,3	13,4	14,6

les consommations de drogues illicites, il convient de signaler la prédominance de la consommation du cannabis par rapport aux autres produits.

Forsyth et coll. (1997) rapportent que dans leur étude effectuée chez des lycéens écossais, la consommation d'ecstasy est significativement liée au goût des jeunes pour la *rave music*.

Enquête française chez les adolescents

Une analyse secondaire des résultats de l'enquête nationale effectuée chez les adolescents (Choquet et Ledoux, 1994) permet d'étudier la place spécifique des différents produits consommés. Tous les produits n'ayant pas la même acceptabilité sociale, il convient de considérer la prévalence de consommation pour chacun d'eux. L'enquête n'ayant pas inclus de questions concernant la consommation d'ecstasy, la consommation des amphétamines est prise comme référence pour étudier les corrélations avec les autres produits.

Echantillon, taux de réponse, questionnaire

Un échantillon représentatif des jeunes scolarisés dans le cycle secondaire, collège, enseignement spécialisé, lycée d'enseignement général et technique (LEGT), lycée d'enseignement professionnel (LP), a été constitué par tirage au sort à trois niveaux : académies, établissements scolaires et classes. Au total, 8 académies, 186 établissements scolaires et 578 classes ont été sélectionnés pour cette étude menée en partenariat avec l'Education nationale au niveau national, académique et local.

Parmi l'ensemble des élèves tirés au sort (n = 14 278), 87,3 % ont participé à l'enquête (soit 12 466 élèves). Le taux de participation était plus élevé dans les collèges (89,5 %) et les LEGT (86,1 %) que dans les LP (79,1 %).

L'autoquestionnaire était anonyme et comportait des questions autour de plusieurs thèmes (caractéristiques socio-démographiques, santé, environnement familial et relationnel, comportements, loisirs...). Concernant l'usage de drogues, les jeunes ont été interrogés sur les produits suivants : cannabis, produits à inhaler, amphétamines, médicaments pour se droguer, cocaïne, héroïne, hallucinogènes. Les élèves les plus jeunes (6^e et 5^e) ont eu un questionnaire « allégé », n'incluant pas de questions sur les drogues dites « dures » (héroïne, cocaïne, hallucinogènes). Le questionnaire ne comportait pas de questions sur la consommation d'ecstasy, consommation encore très peu développée en France à cette époque. Toutes les conditions ont été réunies pour que l'enquête se déroule sans problème : présence du médecin, de l'infirmière ou de l'assistante sociale de la Santé scolaire pendant le remplissage du questionnaire en classe ; consignes présentes dans le questionnaire et reprises par l'enquêteur pour encourager à la sincérité ; information des parents par lettre individuelle ; préservation de l'anonymat par le dépôt des questionnaires dans une urne scellée.

Fréquence de consommation selon les produits

Le tableau 8.III présente la consommation de différents produits par les adolescents au cours de leur vie.

Tableau 8.III : Prévalence (%) de la consommation de différents produits chez les adolescents (d'après Choquet et Ledoux, 1994).

	Prévalence au cours de la vie (%)	
	Au moins une fois	Au moins dix fois
Cannabis, marijuana	12	5
Solvants, colle	5	0,8
Amphétamines	2	0,5
Hallucinogènes	1,8	0,2
Médicament pour se droguer	1,3	0,4
Cocaïne	1,2	0,2
Héroïne	0,9	0,2

L'analyse par classe de produits montre que le taux de consommation de cannabis ou de marijuana est nettement supérieur à celui des autres substances.

La proportion de consommateurs « réguliers » (au moins dix fois durant la vie) représente donc près de 40 % des consommateurs de cannabis ou de marijuana, alors que cette proportion est plus faible parmi les usagers des autres produits. A propos des amphétamines, 25 % des consommateurs en font un usage « régulier ».

Consommations selon le sexe et le type d'établissement scolaire fréquenté

Les garçons sont plus souvent consommateurs que les filles et ce, quel que soit le produit concerné. A propos des amphétamines, 2,8 % des garçons en ont pris (dont 29 % de façon « régulière », c'est-à-dire plus de dix fois) contre 1,3 % des filles (dont 23 % de façon « régulière »). Pour les amphétamines comme pour l'ensemble des produits illicites, on note un passage plus fréquent vers la consommation régulière parmi les garçons (tableau 8.IV).

Les collégiens sont moins consommateurs de drogues que les lycéens et ce, quel que soit le sexe (tableau 8.V). Le produit qui connaît la plus forte augmentation de consommation entre le collège et le lycée est le cannabis. L'augmentation de la consommation d'amphétamines, quand on passe du collège au lycée, existe également. Par contre, la consommation régulière est plus importante au collège qu'au lycée d'enseignement général et technique (LEGT) pour la cocaïne, l'héroïne et les hallucinogènes. Il est probable qu'une proportion importante de ces jeunes consommateurs « réguliers » (peu nombreux au total) quittent précocément le système éducatif, car une consommation de ce type est peu compatible avec un investissement scolaire. Quant aux élèves des lycées professionnels (LP), s'ils ne sont pas plus consommateurs que ceux de l'enseignement général (LEGT), ils consomment toutefois plus régulièrement que les seconds. Ainsi, chez les garçons, la proportion d'usagers réguliers parmi les consommateurs d'amphétamines, est de 36 % (au LP) contre 11 % (au LEGT) ; pour les filles, les proportions sont de 33 % (au LP) et 20 % (au LEGT).

Association entre les produits

Les analyses multi-factorielles (par sexe et par groupe d'âge) ont permis de mieux situer la place des produits les uns par rapport aux autres (Figure 8.2). Tous les produits se projettent d'une façon rapprochée les uns des autres sur l'axe 1, signifiant que les consommateurs de produits s'opposent aux non consommateurs. Par contre les produits se projettent d'une façon étalée les uns des autres sur l'axe 2, signifiant ainsi que tous les produits n'ont pas la même signification.

Chez les garçons, les amphétamines se situent à mi-chemin entre les produits relativement « banals » (que sont le cannabis et les produits à inhaler) et les drogues dites « dures » (que sont la cocaïne et l'héroïne, proches l'une de

Tableau 8.IV : Prévalence (%) de la consommation de drogue selon le sexe (d'après Choquet et Ledoux, 1994).

	Garçons	Filles	Total
	N = 6 116	N = 4 106	N = 12 391 (*)
<u>Cannabis</u>			
Jamais	85,2	91,2	88,2
1-2 fois	4,8	3,7	4,2
3-9 fois	3,4	2,1	2,8
10 fois et plus	6,5	3,0	4,8
<u>Produit à inhaler</u>			
Jamais	93,7	96,3	95,0
1-2 fois	3,9	2,4	3,1
3-9 fois	1,2	0,8	1,0
10 fois et plus	1,2	0,5	0,8
<u>Amphétamines</u>			
Jamais	97,2	98,7	98,0
1-2 fois	1,3	0,8	1,0
3-9 fois	0,6	0,2	0,4
10 fois et plus	0,8	0,3	0,5
<u>Médicament pour se droguer</u>			
Jamais	98,4	99,1	98,7
1-2 fois	0,7	0,5	0,6
3-9 fois	0,3	0,2	0,2
10 fois et plus	0,6	0,2	0,4
	N = 4 106	N = 4 318	N = 8 424
<u>Cocaïne</u>			
Jamais	98,5	99,1	98,8
1-2 fois	0,8	0,5	0,6
3-9 fois	0,2	0,2	0,2
10 fois et plus	0,5	0,2	0,3
<u>Héroïne</u>			
Jamais	98,8	99,4	99,1
1-2 fois	0,6	0,2	0,4
3-9 fois	0,1	0,2	0,2
10 fois et plus	0,4	0,1	0,3
<u>Hallucinogènes</u>			
Jamais	97,3	99,1	98,2
1-2 fois	1,6	0,6	1,1
3-9 fois	0,5	0,2	0,3
10 fois et plus	0,5	0,1	0,3

(*) On constate que 7 jeunes n'ont pas spécifié leur sexe.

Tableau 8.V : Prévalence (%) de la consommation de drogue selon le sexe et le type d'établissement scolaire fréquenté (d'après Choquet et Ledoux, 1994).

	Garçons			Filles		
	Collège	LEGT	LP	Collège	LEGT	LP
	N = 3 662	N = 1 688	N = 765	N = 3 869	N = 1 887	N = 481
<u>Cannabis</u>						
Jamais	94,1	72,5	72,1	96,5	82,6	82,2
1-2 fois	2,2	8,5	8,4	1,6	6,9	7,6
3-9 fois	1,4	6,6	5,7	0,9	4,5	2,3
10 fois et plus	2,3	12,2	13,8	1,0	6,0	7,8
<u>Produit à inhaler</u>						
Jamais	95,5	91,1	91,0	97,0	95,0	95,8
1-2 fois	2,6	5,5	6,3	2,0	3,2	1,9
3-9 fois	0,8	2,3	0,8	0,5	1,2	1,9
10 fois et plus	1,1	1,0	2,0	0,5	0,5	0,4
<u>Amphétamines</u>						
Jamais	97,8	96,3	96,7	98,9	98,5	97,9
1-2 fois	0,8	2,0	1,6	0,6	1,0	0,9
3-9 fois	0,5	1,0	0,5	0,2	0,2	0,3
10 fois et plus	0,9	0,4	1,2	0,3	0,3	0,7
<u>Médicament pour se droguer</u>						
Jamais	98,4	98,5	97,9	99,1	98,9	98,9
1-2 fois	0,6	0,9	0,9	0,5	0,5	0,9
3-9 fois	0,3	0,2	0,7	0,2	0,3	0,2
10 fois et plus	0,7	0,2	0,7	0,2	0,3	0,2
	N = 1 652	N = 1 688	N = 765	N = 1 947	N = 1 887	N = 481
<u>Cocaïne</u>						
Jamais	98,3	98,9	98,0	99,1	99,4	98,7
1-2 fois	0,8	0,8	0,8	0,4	0,3	1,1
3-9 fois	0,2	0,1	0,5	0,3	0,2	0,2
10 fois et plus	0,7	0,1	0,7	0,3	0,1	0,0
<u>Héroïne</u>						
Jamais	98,5	99,3	98,3	99,4	99,4	99,8
1-2 fois	0,7	0,5	0,7	0,2	0,3	0,2
3-9 fois	0,1	0,1	0,3	0,3	0,2	0,0
10 fois et plus	0,6	0,1	0,7	0,2	0,1	0,0
<u>Hallucinogènes</u>						
Jamais	98,0	96,8	96,9	99,3	99,0	98,5
1-2 fois	1,0	2,2	1,5	0,2	0,9	1,1
3-9 fois	0,5	0,4	0,5	0,2	0,1	0,2
10 fois et plus	0,5	0,4	0,9	0,3	0,0	0,2

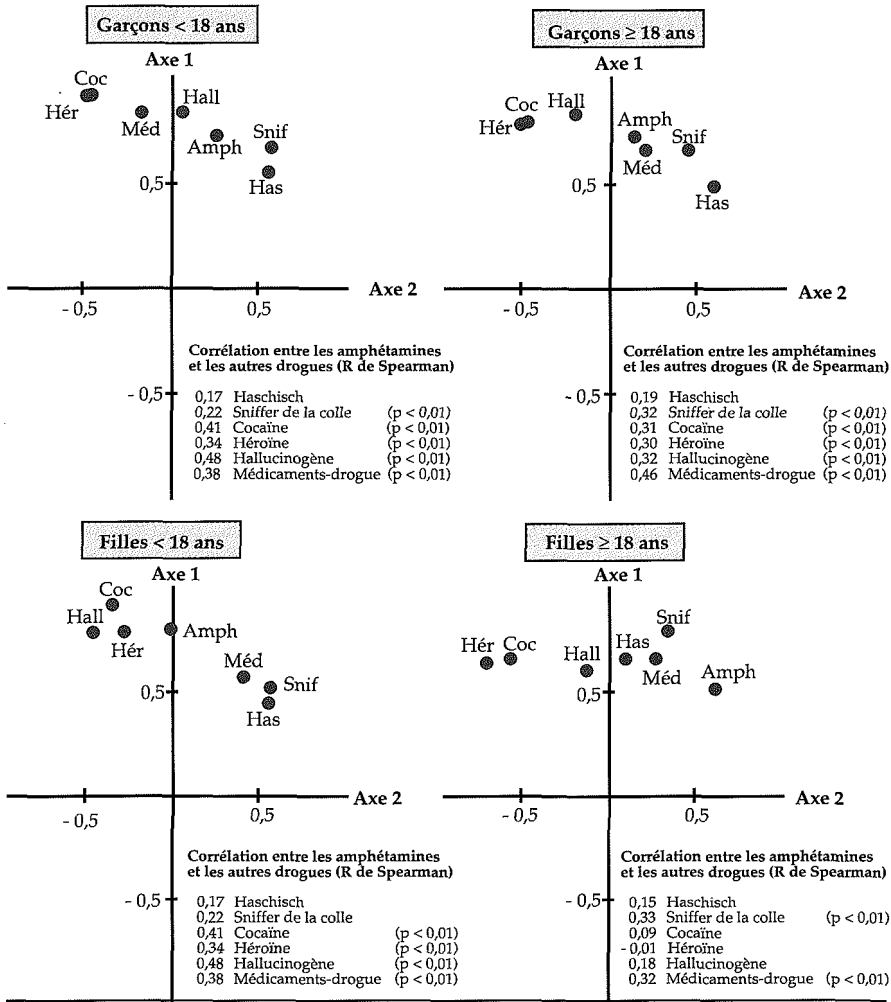


Figure 8.2 : Consommation de drogues selon le sexe. Hér : héroïne ; Coc : cocaïne ; Méd : médicament-droque ; Hall : hallucinogène ; Amph : amphétamine ; Sniff : sniffer de la colle ; Has : Haschisch.

l'autre). L'ordre des produits sur l'axe 2 est identique pour les garçons mineurs et pour ceux qui ont atteint l'âge de la majorité.

Chez les filles, les consommatrices de moins de 18 ans se différencient nettement des plus âgées. Chez les plus jeunes, les amphétamines se situent à mi-chemin entre cannabis, produits à inhaler et médicaments pour se droguer d'une part et cocaïne, héroïne et hallucinogènes d'autre part. Pour les 18 ans et plus, l'ordre des produits sur l'axe 2 est très nettement modifié : les amphétamines (qui incluent pour les filles, en outre, les coupe-faim) viennent en

tête, suivies des produits à inhaler, médicaments, cannabis, hallucinogènes, puis enfin, des drogues dites dures.

L'axe 2 peut signifier ainsi l'acceptabilité sociale des produits, différente selon le sexe. Pour les garçons, le cannabis et les produits à inhaler seraient mieux acceptés par les pairs comme par l'entourage familial et social et constitueraient des produits initiatiques qui ponctuent le passage de l'enfance à l'âge adulte. Pour les filles, les médicaments en général (dont font partie les amphétamines et les médicaments pour se droguer) ainsi que les produits à inhaler seraient socialement plus « acceptables » que les autres produits, jugés plus « transgressifs » pour elles. Sur ce point, il convient de rappeler que dans notre société, la consommation de médicaments (quels qu'ils soient) est plus fréquente parmi les filles, comme parmi les femmes, et donc, de ce fait, socialement plus tolérée.

L'étude des corrélations (corrélations de Spearman, analyse en composantes principales ou ACP) entre les amphétamines et les autres produits affine cette observation. Pour les garçons et pour les filles mineures, la consommation d'amphétamines est corrélée à la consommation de tout autre produit. Il n'en est pas de même pour les filles ayant atteint l'âge de la majorité, pour qui les amphétamines, les médicaments pour se droguer et les produits à inhaler sont significativement associés les uns aux autres, les corrélations avec les autres produits étant nulles ou faibles et confirment ainsi la spécificité de la prise de médicaments chez les filles.

Enquêtes dans les populations d'usagers d'ecstasy

Quelques enquêtes ont été réalisées dans les milieux où une consommation d'ecstasy est supposée largement répandue. Ces enquêtes sont réalisées à partir de questionnaires (« méthode boule de neige ») ou d'analyses toxicologiques.

Brown et coll. en 1995 à Edimbourg ont analysé des prélèvements d'urine provenant de 30 *ravers*. Vingt et un des 30 sujets étudiés déclarent avoir pris de l'ecstasy, seule ou en association avec du khat ou de l'*herbal ecstasy*. Sur ces 21 sujets, 12 sont positifs à la MDMA (dont 3 le sont à la MDMA et à la MDEA) et 4 le sont à la MDEA seule.

Forsyth (1996) a mené 135 interviews dans des *raves* à Glasgow par la méthode « boule de neige ». La consommation d'ecstasy au cours de la vie concerne 91 % de l'échantillon, 87 % en ayant pris l'année précédant l'enquête, effectuée début 94. En moyenne, les consommateurs en prennent 24 jours par an. La première utilisation s'est effectuée à l'âge de 21 ans. La moyenne d'âge des sujets participant à l'enquête est de 24 ans, 62 % sont des hommes. La grande majorité a poursuivi ses études (80 %) et 40 % sont actuellement au chômage. La quasi totalité de l'échantillon a déjà consommé du tabac (94 %), de l'alcool (99 %), du cannabis (98 %), des amphétamines

(93 %) et du LSD (92 %). Soixante dix pour cent ont déjà pris de la cocaïne et 22 % de l'héroïne. La moyenne des drogues prises est de 11. Contrairement aux autres produits pris à domicile (tabac, cannabis), au café (alcool) ou dans la rue (cocaïne, héroïne), l'ecstasy se consomme surtout dans les night clubs (59 %) ou les fêtes à domicile (16 %).

L'étude de Solowij et coll. (1992) réalisée à Sydney utilise également la méthode « boule de neige » pour approcher les consommateurs d'ecstasy. Une centaine d'usagers ont ainsi été recrutés. Ces usagers consomment l'ecstasy principalement au cours des soirées « *dance* » (72 %), au cours de soirées privées (59 %) ou dans des night-clubs (49 %). La fréquence de consommation d'ecstasy varie à l'intérieur de l'échantillon : 30 % de « une fois par mois » à « une fois tous les trois mois » ; 24 % de « une fois tous les 15 jours » à « une fois tous les 2-3 jours » ; enfin, 18 % « lors de certaines occasions ». Les consommateurs sont 71 % à utiliser un comprimé à chaque prise, 13 % en prennent deux et 7 % plus de deux, parfois jusqu'à cinq. Les auteurs soulignent une poly-consommation de substances psycho-actives (77 % de cannabis, 47 % d'amphétamines 38 % d'hallucinogènes, 28 % d'amyl-nitrate, 26 % de cocaïne, 11 % de barbituriques, 5 % d'héroïne).

L'enquête réalisée en Suisse allemande par Graf en 1997 avait pour objectif d'estimer la présence d'ecstasy dans la scène *techno* à partir d'un échantillon de sujets âgés de 15 à 34 ans. Elle indique que 37 % des participants à ces soirées se voient proposer de l'ecstasy, alors qu'en population générale ce chiffre est de 17 %. Vingt et un pour cent des *ravers* ont consommé de l'ecstasy. Parmi ces consommateurs, 94 % ont pris d'autres drogues (64 % de la cocaïne 38 % des amphétamines, 37 % du LSD, 14 % de l'héroïne, 6 % des colles et solvants). Parmi les non consommateurs d'ecstasy, 39 % sont consommateurs d'autres drogues.

Une étude espagnole (Llopis-Llacer et coll., 1994) analyse 411 appels concernant l'ecstasy, parvenus dans un service téléphonique spécialisé (type SOS drogue) en 1993, près de Valence. Les appelants sont surtout des hommes (77 %), célibataires (86 %), étudiants ou actifs (68 %), poly-consommateurs (79 %), sans contact avec des centres spécialisés (82 %). Seulement 6 % auraient besoin d'un traitement spécialisé. Le motif de l'appel est lié aux préoccupations sur les conséquences de cette consommation après les articles alarmants parus dans la presse.

En France, en 1997, deux études pilotes ont été menées sur trois sites, Paris et Lille (Institut de recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance, IREP, 1997) et Bordeaux (Comité d'étude et d'information sur la drogue, CEID, 1998). Le recrutement s'est effectué par la méthode « boule de neige ». L'enquête menée par le CEID a concerné 134 usagers, dont 32 se sont limités à une seule prise. De sexe masculin (68 %), d'âge moyen (26,5 ans), célibataire (73 %) et français (96 %), ces jeunes s'avèrent d'un bon niveau scolaire (65 % ont le bac ou plus) et social (83 % sont actifs ou étudiants). Il s'agit le plus souvent de « petits » consommateurs de drogues (58 % prennent, en

produit principal, du cannabis, 11 % de l'alcool), ayant parfois l'expérience d'injections intraveineuses (15 %). Toutefois, parmi ces consommateurs, 12 % bénéficient d'un suivi psycho-social, 12 % ont déjà eu un contact avec un centre spécialisé, 7 % ont été incarcérés et 10 % ont fait une tentative de suicide. A propos de la première prise d'ecstasy, cette étude montre qu'elle se situerait autour de 23 ans, dans un cadre collectif (98 %), avec par ordre d'importance, la fête privée, la « rave » partie, la boîte de nuit, le concert et le bar, qu'elle est associée à d'autres produits (79 %, surtout alcool et cannabis) et acceptée pour faire plaisir (17 %), par goût de l'expérimentation (30 %) ou par goût de la fête (25 %). Les effets ressentis lors de la première prise ont été positifs pour 84 % des sujets. La durée de ces effets a, pour 33 % d'entre eux, excédé sept heures. Pour 16 % des jeunes, les effets ont été d'emblée négatifs, 8 % ont signalé de mauvais délires (avec une défenestration). La majorité connaissait le produit avant la première prise, surtout par des amis (91 %), des usagers (66 %) ou les médias (48 %). Notons que si la majorité a une consommation occasionnelle et sociale du produit, 15 % en font un usage massif (au moins quatre fois par mois) et 30 % en prennent parfois de façon solitaire. Les motivations des prises sont surtout stimulantes (plaisirs, émotions fortes) et festives (danse, sensualité, sociabilité). La dangerosité du produit est reconnue et 81 % pensent qu'il peut être mortel ou, tout au moins, entraîner des problèmes de santé (93 %).

L'enquête de l'IREP, réalisée à Lille et Paris, rassemble 163 sujets, 66 % d'hommes et 34 % de femmes, âgés en moyenne de 26,8 ans. La majorité des sujets sont des actifs (45 % de salariés et 23 % d'étudiants). Les personnes interrogées indiquent prendre de 1/4 à 10 doses d'ecstasy par épisode de consommation. Une grande majorité (71 %) a eu plus de dix épisodes de consommation, en moyenne 177. Comme dans toutes les études effectuées dans de telles populations, on retrouve une poly-consommation impliquant essentiellement le cannabis (99 %), le LSD (85 %) et la cocaïne (72 %). Dans 57 % des cas, les sujets ont consommé pour la première fois de l'ecstasy entre 1993 et 1997. La chronologie d'utilisation des produits montre que le cannabis, qui est le premier produit utilisé, est suivi dans une seconde étape par l'ecstasy (53 %), le LSD (24 %), la cocaïne (12 %) et l'héroïne (10 %).

Etude de la mortalité

Les cas de mortalité dus à l'ecstasy, rapportés dans la littérature, sont peu nombreux. En 1995, 42 décès ont été enregistrés comme dus à la consommation d'ecstasy au Royaume-Uni, et 9 en Allemagne. En Espagne, durant la période 1989-1995, la MDMA a été retrouvée à l'autopsie chez 14 sujets décédés à la suite de l'ingestion de drogues. On estime qu'il y aurait une centaine de cas depuis l'apparition de l'ecstasy au Royaume-Uni.

Parmi les études relatant des décès par substances psycho-actives, la MDMA est rarement la cause principale du décès. Entre 1989 et 1994, dans la région sud-est de l'Ecosse (Bentley et Busuttil, 1996), 179 toxicomanes chroniques sont décédés, soit 2,5 % des autopsies réalisées. Il s'agit essentiellement d'hommes (86 %). La moyenne d'âge est de 25,6 ans. Pour 92 % de cet échantillon, le décès est lié à une overdose. Le produit en cause est la méthadone (seule ou en association) dans 40 % des cas. Un décès de ces toxicomanes est dû à la MDMA.

Dans une étude espagnole à propos de 32 décès liés aux amphétamines (Lora-Tamayo et coll., 1997), la MDMA est en cause dans un tiers des cas (10/32). On constate une augmentation des décès par amphétamines entre 1993 et 1995 et une surmortalité masculine. Notons que dans 19 cas sur 32, d'autres drogues ont été retrouvées, en particulier l'héroïne et la cocaïne.

Une étude américaine réalisée au Texas (Warneke et Cooper, 1994) rend compte des résultats de l'autopsie de 243 noyés, âgés de moins de 19 ans (période d'observation : 1983-1990). Elle met en évidence la présence de MDMA dans un cas.

En conclusion, la consommation d'ecstasy varie selon les pays en Europe. Elle s'avère plus importante au Royaume-Uni qu'en France. Plus fréquent parmi les jeunes adultes que parmi les adolescents mineurs, l'usage d'ecstasy débute en moyenne, entre 20 et 25 ans. Les consommateurs d'ecstasy sont plutôt des garçons, globalement de bon niveau scolaire et socialement bien intégrés. L'ecstasy est rarement une drogue initiatique, les consommateurs étant souvent des utilisateurs de drogues « banalisées » comme l'alcool, le tabac et le cannabis.

L'initiation à l'ecstasy se fait dans la quasi totalité des cas dans un cadre collectif. Mais les *raves* ne sont pas (et de loin) les seules occasions possibles. Ajoutons que tous les *ravers* ne sont pas des consommateurs d'ecstasy. La consommation, le plus souvent ponctuelle, est motivée par ses effets stimulants et/ou festifs.

Si la mortalité par ecstasy existe, elle est rare au regard des autres drogues comme l'héroïne, les amphétamines, voire la méthadone, mais surtout l'alcool ou le tabac. Toutefois, cette mortalité n'est pas liée à l'abus comme pour les autres drogues, mais peut survenir lors d'une première prise, même faiblement dosée.

BIBLIOGRAPHIE

BENTLEY AJ, BUSUTTIL A. Deaths among drug abusers in south-east Scotland (1989-1994). *Med Sci Law* 1996, 36 : 231-236

BROWN ER, JARVIE DR, SIMPSON D. Use of drugs at 'raves'. *Scott Med J* 1995, 40 : 168-171

CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents - Enquête nationale. Collection Analyses et Prospective. Editions INSERM. 1994

CHOQUET M. La consommation de drogues illicites chez les adolescents : a propos d'une enquête épidémiologique conduite en 1993 auprès de 12391 adolescents de 11 à 19 ans. Discussion. *Bull Acad Nat Med* 1995, **179** : 249-264

CUOMO MJ, DYMENT PG, GAMMINO VM. Increasing use of « ecstasy » (MDMA) and other hallucinogens on a college campus. *J Am Coll Health* 1994, **42** : 271-274

CEID. Recherche sur les usagers d'ecstasy en Gironde. Février 1998

FORSYTH AJM. Places and patterns of drug use in the Scottish dance scene. *Addiction* 1996, **91** : 511-521

FORSYTH AJ, BARNARD M, MCKEGANEY NP. Musical preference as an indicator of adolescent drug use. *Addiction* 1997, **92** : 1317-1325

GRAF M. Ecstasy en Suisse - des chiffres et des manières de l'interpréter. *Interventions* 1997, **59** : 32-37

HIBELL B, ANDERSON B, BJARNASON T, KOKKEVI A, MORGAN M, NARUSK A. The 1995 ESPAD report - Alcohol and other drug use among students in 26 European countries. Stockholm : Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), Pompidou Group at the Council of Europe, 1997

IREP. L'ecstasy : recherche pilote. Novembre 1997

JOHNSTON LD, O'MALLEY PM, BACHMAN JG. National survey results on drug use from the monitoring the future study, 1975-1995 - College students and young adults. Rockville (MA) : National Institute on Drug Abuse, 1997

LENTON S, BOYS A, NORCROSS K. Raves, drugs and experience : drug use by a sample of people who attend raves in Western Australia. *Addiction* 1997, **92** : 1327-1337

LLOPIS-LLACER JJ, PARIS-BUENO B, BOJO-BALLESTER P, CAMARENA-SOLER F, MALEA-FERNANDEZ A et coll. Design drugs, consumption and consumers : Analysis of the demands for the drugdependence telephone service. *Adicciones* 1994, **6** : 389-404

LORA-TAMAYO C, TENA T, RODRIGUEZ A. Amphetamine derivative related deaths. *Forensic Sci Int* 1997, **85** : 149-157

MEILMAN PW, GAYLOR MS, TURCO JH, STONE JE. Drug use among college undergraduates : Current use and 10-year trends. *Int J Addictions* 1990, **25** : 1025-1036

MOTT J, MIRRLEES-BLACK C. Consommation de drogues auto-rapportées en Angleterre et au Pays de Galles - Principaux résultats de l'enquête sur le crime réalisée en Grande-Bretagne en 1992. *Research Findings* 1993, **7** : 1-4

RAMSAY M, PERCY A. A national household survey of drug misuse in Britain : a decade of development. *Addiction* 1997, **92** : 931-937

SOLOWIJ N, HALL W, LEE N. Recreational MDMA use in Sydney : A profile of 'Ecstasy' users and their experiences with the drug. *Br J Addiction Alcoh Other Drugs* 1992, **87** : 1161-1172

WARNEKE CL, COOPER SP. Child and adolescent drownings in Harris County, Texas, 1983 through 1990. *Am J Public Health* 1994, **84** : 593-598

WEBBE E, ASHTON H, KELLY P, KAMALI F. Alcohol and drug use in UK university students. *Lancet* 1996, **348** : 922-925

WRIGHT JD, PEARL L. Knowledge and experience of young people regarding drug misuse, 1969-94 [published erratum appears in *Br Med J* 1995, **310** : 164]. *Br Med J* 1995, **310** : 20-24

WRIGHT JD, PEARL L. Knowledge and experience of young people regarding drug abuse, 1969-89. *Br Med J* 1990, **300** : 99-103

9

Usages par les toxicomanes : repères épidémiologiques en 1995-1996

Parmi différentes approches des comportements d'usage et d'abus de drogue, l'épidémiologie s'est trouvée peu à peu requise :

- pour donner une vision des groupes de sujets concernés plus globalisante que les descriptions spécifiques de quelques centres spécialisés ;
- pour participer aux études d'évaluation des politiques de santé en matière de toxicomanie.

Par rapport à la démarche habituellement empruntée par les épidémiologistes dans d'autres domaines de la santé, la toxicomanie présente des particularités qui impliquent certaines limites et adaptations de la méthode.

Législation et organisation des soins

La législation touchant au trafic et à l'usage des drogues se base principalement sur la loi du 31 décembre 1970 :

- Le trafic est sévèrement réprimé.
- L'usage de stupéfiants est également réprimé, de 2 mois à 1 an de prison. Lors d'une première arrestation, le procureur peut enjoindre l'usager à se soumettre à un traitement : c'est l'injonction thérapeutique.
- L'anonymat et la gratuité des soins sont assurés à tous les toxicomanes qui en font la demande.

La conséquence directe de cette législation est l'absence de registre des toxicomanes, contrairement à ce qui existe dans d'autres pays comme la Grande-Bretagne. Pour le statisticien et l'épidémiologiste, il n'y a ainsi ni registre, ni base de sondage pour constituer des échantillons représentatifs. Par ailleurs, les définitions retenues étant multicritères, l'appréciation d'un cas sur une échelle de gravité de la toxicomanie se trouve en pratique très subjective et liée à l'orientation d'une équipe clinique. Toutefois, dans la plupart des équipes cliniques, la notion de toxicomanie au sens des conduites addictives explicitées par l'OMS (produits, abus, dysfonctionnement) est utilisée pour définir leurs patients.

L'option française de réponse sociale aux conséquences de la toxicomanie est de prendre en charge les toxicomanes aux drogues illicites indépendamment du système de soins aux alcooliques ou aux malades mentaux (des pays comme le Canada, par exemple, font des structures communes aux alcooliques et aux toxicomanes).

Le dispositif spécialisé mis en place depuis 1970 se caractérise par la diversité des prises en charge offertes par les structures. A côté du dispositif spécialisé, les hôpitaux généraux et psychiatriques et les établissements sociaux sont susceptibles d'accueillir des toxicomanes.

Stratégie des systèmes d'information

En l'absence de recensement d'une « population toxicomane », les sujets étant, par définition, dans des situations illégales, un faisceau d'enquêtes depuis la population générale jusqu'à des « clientèles » de centres spécialisés est organisé pour donner des éclairages différents sur les comportements d'usages, d'abus et de dépendance.

La toxicomanie se développant au-delà de l'adolescence et entraînant des conséquences sociales et/ou médicales, ce sont les structures sanitaires, spécialisées ou non (y compris en milieu carcéral), qui constituent les lieux d'observation privilégiés pour les épidémiologistes.

Les groupes de toxicomanes analysés à partir des différents lieux d'observation ou de signalement des cas reflètent automatiquement les effets de sélection des modes d'intervention sous-jacents.

Le système d'information actuel français comprend :

- la réalisation d'enquêtes directes auprès de la clientèle des centres spécialisés, à partir des recours aux soins en milieu hospitalier et des signalements aux CEIP (Centres d'Etudes et d'Information sur les Pharmacodépendances) ;
- l'utilisation de registres généraux, registre des causes médicales de décès (INSERM SC8) et registres des maladies à déclaration obligatoire (exemple : Sida, RNSP).

Choix des indicateurs et contexte européen

Pour répondre à la fois aux objectifs de connaissance du phénomène « toxicomanie » et de planification des réponses médicales et sociales, des experts épidémiologistes ont été réunis au Conseil de l'Europe (1985) et ont élaboré une liste d'indicateurs :

- premières demandes de traitement ;
- admissions dans les hôpitaux ;

- hépatites virales ;
- décès liés à la drogue ;
- arrestations par la police ;
- emprisonnements ;
- saisies de drogues illicites ;
- prix/degré de pureté des drogues illicites ;
- données provenant d'enquête ;
- autres (urgences, SIDA, marques de piqûres).

Les données provenant de ces indicateurs ont été progressivement rassemblées pour 13 villes européennes (Conseil de l'Europe, 1994). Leur analyse globale a permis de tester la faisabilité et la validité de la méthode, qui est reprise par l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies, situé à Lisbonne, dans ses missions épidémiologiques de surveillance et d'évaluation des politiques, dès sa création en 1995. Les pays de l'Union Européenne s'efforcent de constituer, à l'aide des observatoires nationaux, une batterie commune d'informations comparables suivant ces indicateurs.

En France, plusieurs indicateurs sont suivis par des statistiques régulièrement fournies par le Ministère de la Santé et le Ministère de l'Intérieur. Le service de statistiques du Ministère de la Santé organise au mois de novembre de chaque année une enquête auprès de l'ensemble des services sanitaires et sociaux susceptibles de recevoir des toxicomanes.

L'Office central de répression du trafic illicite de stupéfiants (OCRTIS) répertorie l'ensemble des interpellations sur l'année, les quantités de produits saisies par les douanes et les décès survenus sur la voie publique après surdosage.

Ce sont des statistiques d'activité, de répression ou de soins qui permettent de suivre les grandes tendances de l'évolution de la toxicomanie, mais qui subissent certains biais : comptes multiples, activités des services pouvant fluctuer...

Les enquêtes principalement menées en dehors des statistiques régulières sont essentiellement épidémiologiques, ou relèvent du domaine des sciences sociales. Elles sont organisées pour tenir compte des contraintes inhérentes à l'infrastructure et à la législation nationale, des demandes des pouvoirs publics et de l'avancée des recherches méthodologiques et de leur contexte international.

Recueil de données épidémiologiques auprès des toxicomanes traités

Les enquêtes épidémiologiques sont réalisées sur la base d'un volontariat des équipes intervenant sur le champ de la toxicomanie. Une collaboration régulière s'est développée avec l'équipe de recherche de l'INSERM (U 302),

qui a permis de constituer une base de données minimales sur les profils des consultants, les produits et les modes d'usage et les difficultés et pathologies associées. Les produits étant indiqués en clair sur les questionnaires individuels, il est possible de faire des analyses sur différents groupes d'usagers.

Dans le cadre des enquêtes épidémiologiques menées auprès des centres spécialisés en toxicomanie et auprès des antennes « toxicomanie » en milieu carcéral, l'aspect des usages d'ecstasy est abordé à plusieurs niveaux :

- par rapport à la place qu'ils occupent dans la succession de produits au cours de l'intoxication et de la dépendance ;
- par rapport aux caractéristiques des sujets qui y ont recours.

Pour analyser les usages d'ecstasy, trois enquêtes ont été menées :

- auprès des centres de soins en 1995-1996 (n = 2 375) ;
- auprès des antennes « toxicomanie en milieu carcéral » en 1995-1996 (n = 3 585) ;
- auprès des centres prescrivant de la méthadone depuis 1994 (n = 4 969).

Importance de l'ecstasy parmi les produits consommés par les toxicomanes

La notion d'usage d'ecstasy est définie à partir des produits indiqués par les cliniciens au niveau du produit principal ou des produits associés (parmi les trois principaux). Du fait des questions ouvertes pour les produits dans les questionnaires, tous les produits n'ont pas été notés avec la même précision dans les différents centres. Ce sont donc des chiffres minimaux qui sont indiqués.

Dans les centres de soins, 2,4 % des sujets sont usagers d'ecstasy ; dans les antennes, ce sont 3,8 % des sujets qui utilisent l'ecstasy ; dans les programmes méthadone, 2 % des sujets consomment de l'ecstasy, avec une augmentation à partir de 1996 : 3 % sont usagers d'ecstasy, contre 1 % avant 1996. Les usages d'ecstasy demeurent toutefois dans un contexte de polyintoxication.

L'importance des usages d'ecstasy apparaît très faible chez les toxicomanes traités, parmi les quatre principaux produits utilisés, même si des usages occasionnels sont fréquemment cités en entretien clinique. Toutefois, une augmentation brutale des usages est repérée dans cette population particulièrement exposée à diverses comorbidités, psychiatriques ou infectieuses, de façon tout à fait parallèle aux usages repérés en population générale.

Les questions qui découlent de ces informations concernent l'évolution quantitative des usages mais aussi leur lien avec les risques de morbidité et mortalité, accrus par rapport à ceux déjà connus chez les toxicomanes, ou spécifiques.

Des comparaisons peuvent être faites avec les informations traitées par les CEIP en France ou d'autres enquêtes épidémiologiques internationales. Pour

la région marseillaise, le CEIP a étudié pendant la période 1990-1995 l'évolution des produits utilisés, et leur mode de consommation, chez les toxicomanes traités en centre de soins spécialisés, en milieu carcéral, dans l'intersecteur de psychiatrie ou signalés au centre antipoison (San Marco et coll., 1996). Sur 1 283 sujets, 50 signalent des amphétamines, 16 parmi eux indiquent l'ecstasy (1,3 %). Les opioïdes sont les plus consommés (53 %) : héroïne et codéine dominent le tableau des produits. Ce sont les patients vus en milieu carcéral qui consomment relativement plus d'amphétamines, de barbituriques, de benzodiazépines, de cannabis ou de cocaïne. L'âge des usagers d'ecstasy apparaît plus jeune (22,5 ans) que celui des usagers d'amphétamines (26 ans). Dans une analyse des correspondances multiples sur les produits, leurs mode et rythme d'usage et les effets recherchés, les auteurs suggèrent trois modes de consommations dont l'un, intitulé « lune de miel », est caractérisé par une consommation occasionnelle, en groupe, sans manque à l'arrêt, sans augmentation de dose, avec recherche d'effet positif, associée au cannabis et à un moindre degré à la cocaïne.

Une faible prévalence de l'abus de MDMA parmi les toxicomanes est signalée dans une étude allemande (Keup, 1990), à partir des statistiques de la structure de surveillance des toxicomanies mise en place en Allemagne (SAWS). Cet auteur remarque que ce produit n'a jamais été utilisé en psychothérapie en RFA, contrairement à la Suisse, au Canada ou aux Etats-Unis.

Dans deux rapports récents publiés sur la toxicomanie à San-Francisco (Newmeyer, 1991, 1992), le dernier mentionne l'explosion de la consommation de MDMA parmi les 17-26 ans. Ce rapport analyse les effets négatifs d'un usage fréquent et les risques encourus.

Cregg et Tracey (1993) analysent 37 cas d'ingestion d'ecstasy transmis au centre national d'information sur les drogues d'Irlande (recueillis en 1991 et 1992). Ils notent une augmentation importante de ce type de signalements. La grande majorité des patients sont de sexe masculin (80 %) et ont entre 10 et 30 ans (avec un pic entre 16 et 25 ans). Les symptômes les plus fréquemment associés à la prise d'ecstasy sont l'agitation (24 %), les hallucinations (14 %), l'excitation (13 %) ou des symptômes psychiatriques (8 %).

Les études effectuées dans des lieux d'observation autres que les centres d'accueil de toxicomanes permettent de comparer les fréquences d'usages d'ecstasy repérables par des professionnels de santé, ainsi que les comorbidités associées. Robson et Bruce (1997) comparent les populations d'usagers de drogues ayant ou n'ayant pas de contact avec la police ou les services de prise en charge. La population « invisible » est plus souvent composée de consommateurs de stimulants tels que cocaïne et amphétamines, et d'ecstasy. Cette population ne consomme pas de façon quotidienne, elle présente un score de dépendance inférieur à la population « visible ».

En France, l'étude réalisée par la CPAM de Paris auprès d'un échantillon de 3 658 bénéficiaires de bilans de santé gratuits en 1995, âgés de 20 à 35 ans,

permet d'apprécier l'importance des usages de produits psychotropes (tabac, alcool, cocaïne, ecstasy, héroïne, cannabis), parallèlement à des caractéristiques de traits de personnalité suivant le test du Mini-Mult (abrégé du MMPI américain). Si le cannabis reste la principale substance illicite consommée, d'autres drogues illicites sont citées par 4 % des sujets en consommation actuelle ou antérieure, sans cannabis. L'ecstasy, consommé par 29 sujets, est cité en produit associé à d'autres drogues illicites (cocaïne ou cannabis) dans la plupart des cas (21/29). Le groupe des consommateurs d'ecstasy, composé à 62 % de femmes, est âgé de 25 ans en moyenne. Douze de ces consommateurs sont des utilisateurs actuels (17 ont abandonné cet usage). Ces 29 consommateurs présentent un profil moyen clinique d'allure psychotique et psychopathique : les échelles 8 (schizophrénie) et 4 (psychopathie) dominent le profil, associées à l'élévation de l'échelle 7 (psychasthénie) et 3 (hystérie). Dans cette étude, les moyennes des scores de toutes les échelles cliniques chez les différents consommateurs abusifs de substances psychotropes (alcool, cocaïne, ecstasy, héroïne et LSD) ne sont pas significativement différentes.

En résumé, les différentes études repérant les usages d'ecstasy auprès des toxicomanes traités datent du début des années 1990. Elles suggèrent que l'usage seul d'ecstasy est rarement un motif de consultation auprès d'un centre spécialisé. Les usages sont associés la plupart du temps à une polytoxicomanie. Leur évolution récente montre une augmentation relative importante, en parallèle avec les augmentations repérées en dehors des lieux de soins spécialisés. La similitude des comorbidités indiquées à travers différentes sources de données (centres de pharmacovigilance, bilans de santé, médecine générale, centres spécialisés en toxicomanie), si elle ne démontre pas de lien direct, incite toutefois à prévoir une surveillance épidémiologique de cette population.

A partir des données des trois enquêtes épidémiologiques effectuées en France (INSERM U 302), l'analyse porte sur les descriptifs globaux pour dégager les tendances socio-démographiques et sanitaires des usagers d'ecstasy. Une comparaison est faite entre les sous-groupes de toxicomanes, usagers ou non d'ecstasy.

Comparaison entre toxicomanes usagers et non usagers d'ecstasy dans les antennes « toxicomanie » en milieu carcéral

Caractéristiques sociales et familiales

Il y a plus d'hommes dans le 1^{er} groupe « usagers d'ecstasy » (86 % vs 75 %). Ils sont en moyenne plus jeunes : presque la moitié ont moins de 25 ans, contre 25 % chez les autres toxicomanes. Dix pour cent ont plus de 30 ans (vs 36 %).

Ils sont moins souvent en couple (31 % vs 34 %), habitent aussi souvent dans leur famille (35 %). Ils ont un peu plus souvent un diplôme ou une qualification (57 % vs 53 %, mais D.N.S., données non significatives) et leur activité professionnelle est proche, continue (16 %), épisodique (37 %).

Ils ont moins souvent le RMI (10 % vs 18 %). Les parents vivent moins souvent ensemble (43 % vs 48 %), et le père est souvent décédé (22 %).

Vingt et un pour cent ont un partenaire toxicomane (vs 15 %).

Nature des produits utilisés

Pour les usagers d'ecstasy, le produit principal est moins souvent l'héroïne (48 % vs 63 %) et plus souvent les médicaments (21 % vs 12 %). L'âge au début du produit principal est plus précoce, 52 % avant 20 ans (vs 43 %).

Le produit de début est moins souvent l'héroïne (7 % vs 18 %), mais plus souvent le cannabis (65 % vs 56 %) et l'alcool (13 % vs 10 %). Les produits en association sont moins souvent :

- l'héroïne (62 % vs 74 %),
- l'alcool (8 % vs 24 %),
- la codéine (et autres opiacés) (2 % vs 9 %), et les médicaments (18 % vs 33 %),

mais plus souvent :

- la cocaïne (54 % vs 22 %),
- le cannabis (60 % vs 49 %).

L'injection intraveineuse est aussi fréquente actuellement (34 % vs 38 %), mais moins fréquente antérieurement (11 % vs 17 %).

Problèmes associés

Les contacts avec une institution spécialisée sont moins fréquents (27 % vs 34 %), de même que les sevrages antérieurs (17 % vs 25 %).

Les difficultés psychopathologiques associées à la toxicomanie sont significativement plus fréquentes. Les consultations psychiatriques sont plus fréquentes avant la toxicomanie (12 % vs 7 %), ainsi que les tentatives de suicide (23 % vs 16 %). Le parcours de délinquance est moins lourd puisque 53 % sont délinquants primaires vs 26 %. C'est une infraction à la législation sur les stupéfiants qui caractérise le délit dans 58 % des cas (vs 38 %).

L'état de santé est moins gravement atteint :

- Le test VIH, qui est pratiqué aussi souvent (89 %), est positif dans 1,5 % des cas contre 10 % (24 % des statuts sont non précisés) ;
- Les hépatites (B ou C) sont moins fréquentes (15 % vs 25 %).

Comparaison entre toxicomanes usagers et non usagers d'ecstasy dans les centres de soins

Les toxicomanes usagers d'ecstasy représentent 2,5 % de l'échantillon de 2 375 sujets.

Caractéristiques sociales et familiales

Il y a un peu plus d'hommes dans le groupe « usagers d'ecstasy » (81 % vs 78 %), et plus de français (95 % vs 86 %) (D.N.S.), en moyenne plus jeunes (D.S.) : seuls 10 % ont plus de 30 ans, contre 40 % chez les autres toxicomanes. Cinquante-huit pour cent ont moins de 25 ans.

Ils sont moins souvent en couple (19 % vs 30 %), habitent souvent avec leurs parents (39 % vs 29 %). Le niveau scolaire est plus élevé : 33 % ont un niveau baccalauréat ou plus vs 15 %). Dix-neuf pour cent ont une activité professionnelle continue, 29 % sont employés (vs 17 %). Dix pour cent sont étudiants (vs 4 %).

Nature des produits utilisés

Pour les usagers d'ecstasy, le produit principal est moins souvent l'héroïne (46 % vs 62 %), et plus souvent le cannabis (22 % vs 14 %).

Les produits en association sont moins souvent :

- l'héroïne (56 % vs 73),
- l'alcool (20 % vs 32 %),
- les médicaments (7 % vs 28 %), la codéine (et autres opiacés) (8 % vs 27 %),

mais plus souvent,

- la cocaïne (53 % vs 14 %)
- le cannabis (63 % vs 57 %).

La durée de dépendance est en moyenne plus courte : 63 % ont une dépendance au produit principal de moins de 5 ans (vs 34 %).

L'injection intraveineuse est moins fréquente actuellement (19 % vs 29 %) et aussi fréquente antérieurement (33 %).

Le produit de début est moins souvent l'héroïne (8 % vs 16 %), autant le cannabis (52 %), plus souvent l'alcool (19 % vs 10 %).

L'âge de début est plus précoce (mais D.N.S.) : 53 % avant 16 ans.

Problèmes associés

Les contacts avec une institution spécialisée sont aussi fréquents (41 %), mais les sevrages antérieurs moins fréquents (29 vs 38 %).

Les difficultés associées à la toxicomanie sont bien moins fréquentes au niveau des incarcérations (20 % vs 43 %), mais les tentatives de suicide sont plus fréquentes (29 % vs 23 %).

L'état de santé est moins gravement atteint :

- Le test VIH est aussi souvent pratiqué (66 %). Il est positif dans 5 % des cas contre 20 %, mais 13 % sont en attente de résultat (vs 5 %),
- Les hépatites (B ou C) sont moins fréquentes (13 % vs 40 %).

La demande de soins est plus souvent individuelle (57 % vs 50 %), ou de la famille (12 % vs 7 %).

Comparaison entre toxicomanes usagers et non usagers d'ecstasy dans les programmes « méthadone »

Les toxicomanes usagers représentent 2 % de l'échantillon de 4 969 sujets traités avec de la méthadone au 15 octobre 1997. Parmi les toxicomanes dont le traitement avec la méthadone a été initié en 1994 et 1995, l'usage d'ecstasy concerne 1 % des patients alors qu'il est de 3 % pour les patients en traitement en 1996 et 1997.

Caractéristiques sociales et familiales

Il y a un peu plus d'hommes dans le groupe « usagers » (76 % vs 71 %), ils sont en moyenne plus jeunes (28 ans vs 32 à l'admission). Ils sont moins souvent en couple (21 % vs 34 %).

Ils habitent aussi souvent dans leur famille (31 %). Le niveau scolaire est plus haut : 33 % ont le baccalauréat (vs 22 %). L'activité professionnelle est continue (19 %), intermittente (39 %) ou bien n'existe pas encore (13 %). Ils ont moins souvent le RMI (16 % vs 20 %). Les parents vivent aussi souvent ensemble (45 %), le père est souvent décédé (21 %).

Nature des produits utilisés

Pour les usagers d'ecstasy, le produit principal est moins souvent l'héroïne (48 % vs 63 %), et plus souvent les médicaments (21 % vs 12 %).

Le produit de début est moins souvent l'héroïne (28 % vs 33 %), plus souvent le cannabis (44 % vs 40 %), moins souvent l'alcool (3 % vs 6 %).

Les produits en association sont moins souvent :

- l'alcool (5 % vs 15 %),
- la codéine (et autres opiacés) (19 % vs 44 %),
- les médicaments (12 % vs 27 %),

mais plus souvent :

- l'héroïne (92 % vs 88 %),
- la cocaïne (72 % vs 34 %),
- le cannabis (48 % vs 39 %),
- les hallucinogènes (22 % vs 5 %)

L'injection intraveineuse est moins fréquente actuellement (52 % vs 61 %), mais plus fréquente antérieurement (34 % vs 30 %) (D.N.S.).

Ils ont pris plus souvent des produits à visée substitutive et parmi eux, la buprénorphine (62 % vs 44 %) (D.N.S.).

Problèmes associés

Les contacts avec une institution spécialisée sont aussi fréquents (67 %). Les sevrages antérieurs (67 % vs 71 %) et les recours aux urgences (40 % vs 47 %) sont moins fréquents (D.N.S.).

Les difficultés associées à la toxicomanie sont significativement moins fréquentes au niveau des incarcérations (33 % vs 51 %), des tentatives de suicide (36 % vs 38 %) et des surdosages (39 % vs 49 %).

L'état de santé est moins gravement atteint :

- Le test VIH, pratiqué aussi souvent (96 %), est positif dans 3,3 % des cas.
- Les hépatites C (42 % vs 63 %) et les hépatites B (25 % vs 44 %) sont moins fréquentes.

Les échelles d'appréciation des difficultés (de 1 à 7) montrent les scores moyens pour les usagers d'ecstasy (tableau 9.I).

Les scores sont très comparables aux scores observés pour l'ensemble des toxicomanes initiant un traitement avec de la méthadone. Seuls les troubles du comportement sont plus importants pour les usagers d'ecstasy et les troubles psychotiques sont plus bas. Le niveau d'insatisfactions sociales est plus bas, allant dans le même sens que les autres données sociales, globalement plus favorables.

En conclusion, la fiabilité et la validité des données épidémiologiques actuellement disponibles ne sont pas satisfaisantes, elles reflètent à la fois les difficultés habituelles rencontrées dans le domaine des toxicomanies et l'émergence d'un phénomène nouveau, encore mal répertorié. Les trois enquêtes ne peuvent à elles seules fournir les caractéristiques des usagers actuels

Tableau 9.I : Scores des difficultés rapportées par les usagers d'ecstasy dans les programmes « méthadone ».

	Moyenne	Médiane
Contamination sanguine	3	2
Contamination sexuelle	3	2
Troubles dépressifs	3	3
Troubles anxieux	4	4
Troubles du comportement	3	2
Troubles alimentaires	2	1,5
Troubles psychotiques	1	1
Délinquance	3	2
Insatisfactions familiales	4	4
Insatisfactions sociales	3	3

d'ecstasy, du fait des sélections qu'elles opèrent sur les populations vues en centres de soins spécialisés pour les toxicomanes ou repérées dans le milieu pénitentiaire. Toutefois, ces trois échantillons montrent des tendances communes (tableau 9.II). Les usages d'ecstasy sont en augmentation et, même s'ils restent limités à des modes moins réguliers que les produits habituellement utilisés par les toxicomanes, surtout héroïnomanes, leur apparition parmi les produits principaux est notable depuis 1995. Ils sont effectués dans un contexte de polytoxicomanie récent, et plus souvent observés chez les toxicomanes les plus jeunes, plutôt masculins.

Au niveau des caractéristiques des usagers, des différences apparaissent entre les enquêtes, reflétant soit les effets de sélection des lieux de soins ou d'observation, soit des évolutions rapides et fluctuantes des usages eux-mêmes.

Ainsi, le sex-ratio, qui dans la plupart des études montre une surreprésentation masculine des usagers importants ayant des problèmes sanitaires et sociaux associés, suggère également une part plus importante de femmes ayant des usages épisodiques, qu'elles interrompraient plus facilement et qui n'auraient donc pas recours aux soins. Au niveau socio-économique, la surreprésentation des usages d'ecstasy chez les toxicomanes dépistés en prison indique un sous-groupe bien différent, en termes de niveau d'études et d'insertion socioprofessionnelle, des usagers rencontrés par ailleurs, chez qui le niveau socioprofessionnel est plus favorable que celui des toxicomanes en général. La similitude avec les usagers de cocaïne, tels qu'ils ont été décrits dans des études antérieures de l'INSERM ou de l'IREP, est à évoquer, avec des sous-groupes très différents sur un plan socio-économique et culturel, et par suite très différents en termes de motivation dans les démarches de santé.

Tableau 9.II : Comparaison (%) de trois échantillons de toxicomanes utilisateurs d'ecstasy (INSERM U 302).

	Antennes en prison	Centres de soins	Programme méthadone
Prévalence d'ecstasy	3,8	2,5	2
<u>Caractéristiques</u>			
Hommes	86	81	76
< 25 ans	50	58	âge moyen : 28 ans
> 30 ans	10	10	
Couple	31	19	21
Famille	35	39	31
Niveau ≥ Bac	-	33	33
RMI	10	-	16
Activité intermittente	43	-	39
Activité continue	-	19	19
<u>Produit principal</u>			
Héroïne	48	46	48
Cannabis		22	
<u>Produit de début</u>			
Héroïne	7	8	28
Cannabis	65	52	44
Alcool	13	19	3
<u>Produits associés</u>			
Héroïne	62	56	92
Alcool	8	20	5
Codéine	2	8	19
Médicaments	18	7	12
Cocaïne	54	53	72
Cannabis	60	63	48
Voie IV actuelle	34	19	52
Voie IV antérieure	11	33	34
<u>Problèmes associés</u>			
Contacts	27	41	67
Sevrages	17	29	67
Consultations psy	12	-	-
Tentatives de suicide	23	29	36
Incarcérations		20	33
Sérol. VIH pratiquée	89	66	96
Résultat positif	1,5	5	3,3
Hépatite B ou C	15	13	25 + 42

Au niveau de la toxicomanie, les produits les plus souvent retrouvés quand il y a usage d'ecstasy montrent plusieurs profils d'intoxication :

- l'héroïnomanie classique en France, prévalant sur les autres produits, même en association avec la cocaïne ;
- l'association à part presque égale héroïne-cocaïne, à laquelle s'ajoute le cannabis ;
- d'autres associations où cannabis, alcool, codéine ou médicaments sont retrouvés sans prédominance d'héroïne.

Chez les usagers d'ecstasy vus dans les centres de soins aux toxicomanes, les pratiques intra-veineuse sont bien moins fréquentes, montrant l'impact certain des actions de prévention engagées dans ce domaine. De nouvelles pratiques sont enregistrées, le contexte de polyintoxication traduisant à la fois la panoplie importante de produits et les stratégies changeantes des toxicomanes.

Au niveau des difficultés associées à la toxicomanie, les usagers d'ecstasy sont, en moyenne, moins concernés que les non-usagers que ce soit pour la répétition des sevrages, la survenue de surdosage, la délinquance ou les maladies infectieuses.

Il demeure toujours aussi difficile, face à des corrélations statistiques, d'interpréter les causes de cette « exposition », moins grande apparemment, aux troubles associés à la dépendance aux substances psychotropes : âge, niveau d'études, intégration socio-familiale, psychologie, insertion sociale...

Au niveau de la psychopathologie, toutefois, certains facteurs différencient significativement les toxicomanes usagers d'ecstasy des autres. L'importance des conduites suicidaires y est ainsi plus élevée pour les trois sources d'observation (prison, centres de soins ou programmes « méthadone »). Les consultations psychiatriques sont également plus fréquente avant la toxicomanie pour les sujets vus en prison.

De nombreux auteurs ont posé eux-mêmes les limites de leurs propres études, avec l'antériorité des troubles associés aux conduites toxicomaniaques extrêmement difficiles à dissocier des conséquences des usages des produits eux-mêmes. L'intérêt des études longitudinales est à rappeler pour proposer des pistes de recherche en psychopathologie et épidémiologie clinique.

BIBLIOGRAPHIE

CREGG MT, TRACEY JA. Ecstasy abuse in Ireland. *Drug Alcohol Dependence* 1993, 86 : 118-120

CONSEIL DE L'EUROPE. Etude multi-villes : tendances de l'abus de drogues dans treize villes européennes, 1994

FACY F. Analyse des systèmes d'information en toxicomanie et limites. In : III^{ème} colloque scientifique international sur les drogues illicites, épidémiologie, connaissance des populations : situation actuelle en France. Eds : Mairie de Paris, Académie Nationale de Médecine, Paris 5-6 mai 1994, pp 153-168

FACY F. Des données épidémiologiques pour l'évaluation des patients recevant de la méthadone : du suivi clinique aux considérations de santé publique. In : NIZZOLI U, Evaluation des résultats des traitements médicaux, psychologiques et socio-éducatifs des toxicomanes en Europe. Etats des lieux. Mucchi Editore, 1996 : 57-61

FACY F, DUGARIN J, LAQUEILLE X, LEGALL X, WIERVIORKA S, PRAT P, JACOB C. Etude épidémiologique des toxicomanes bénéficiant de prescription de méthadone en France. *Psychotropes - R I T* 1996, 4 : 73-86

FACY F. Toxicomanes incarcérés. *E D K* 1997 : 1-107

KEUP W. Controlled substances analogues (designer drugs). Development of abuse in the Federal Republic of Germany. *Suchtgefahren* 1990, 36 : 251-259

LUCKETT C. Situation actuelle en Europe : Conseil de l'Europe. In : III^{ème} colloque scientifique international sur les drogues illicites, épidémiologie, connaissance des populations : situation actuelle en France. Eds : Mairie de Paris, Académie Nationale de Médecine, Paris 5-6 mai 1994, pp 205-209

NEWMeyer JA. Drug use in the San Francisco bay area. *Proc Comm Epidemiol Work Group* 1991 : 286-294

NEWMeyer JA. Drug use in the San Francisco bay area. *Proc Comm Epidemiol Work Group* 1992 : 307-316

OFDT. Drogues et toxicomanies, indicateurs et tendances, Paris, 1996

PADIEU R. L'information statistique sur les drogues et les toxicomanies. DGLT, La Documentation Française, 1994

ROBSON P, BRUCE M. A comparison of « visible » and « invisible » users of amphetamine, cocaine and heroin : two distinct populations ? *Addiction* 1997, 92 : 1729-1736

SANMARCO JL, JOUGLARD J, THIRION X, ALBERTINI F, ARDITI J, COU-LOUVRAT H et coll. Abuse of lawful and unlawful psychotropic drugs - oppidum, a five year survey of consumption in a drug addict population in Marseille. *Thérapie* 1996, 51 : 586-598

10

Analyse sociologique : du phénomène aux pratiques concrètes

L'ecstasy fait partie des substances illicites dont l'apparition et la diffusion ont suscité et suscitent l'émotion collective. Elle illustre une logique de dramatisation qui, de façon récurrente, conduit la presse et les parlementaires à parler d'« épidémie » ou de « fléau » — ce que le sociologue britannique S. Cohen appelle une « panique morale »¹. En tant que « problème social », cette drogue cristallise une série de discours sur la jeunesse, sur les courants culturels du moment qui la traversent et sur leurs promoteurs. Le phénomène interpelle les institutions sociales, donne lieu à des formes d'intervention publique et apparaît, finalement, comme une préoccupation collective. L'ecstasy s'inscrit dans une sorte de matrice anthropologique dans laquelle, depuis une trentaine d'années, au gré des produits et des générations, le discours apparaît récurrent. Aujourd'hui, il s'agit de diaboliser *raves parties* et soirées *techno*, sous la forme ou non de déni.

Il existe un déficit de savoir, particulièrement saisissant en France, en ce qui concerne les pratiques de consommation et de revente, les populations concernées et les ripostes engagées en termes de prévention. L'objet de ce texte est d'analyser la littérature, essentiellement anglo-saxonne, dans le domaine des sciences sociales, et de fournir un éclairage sur la situation française à partir des données disponibles.

Chronologiquement, on peut distinguer trois phases dans la littérature, dont les deux dernières correspondent (plus ou moins) à des types d'énoncés spécifiques. Avant 1985, l'ecstasy ne fait l'objet d'aucune publication en Europe. Entre 1986 et 1989, période marquée par l'incrimination de la

1. « Les sociétés sont sujettes de temps en temps à des périodes de panique morale. Un événement, une personne ou un groupe de personnes sont définis comme des menaces pour des valeurs sociales et pour les intérêts de la société. Sa nature est présentée de manière stylisée et stéréotypée par les médias ; des barricades morales sont édifiées par des éditeurs, des évêques, des hommes politiques et toutes sortes de personnes bien-pensantes ; des experts socialement accrédités énoncent leur diagnostic et des solutions. » S. Cohen, *Folk Devils et Moral Panics : The Creation of Mods and Rockers*, Mc Gibbon and Kee, Londres, 1972.

MDMA par les Etats-Unis et l'ONU, suivis par l'ensemble des autres pays, les premiers articles sont publiés dans des revues spécialisées, ainsi que dans la presse grand public. La plupart des auteurs sont animés par le souci de comprendre l'histoire et la géographie de la diffusion du phénomène en Europe, tout en l'éclairant et en participant aux controverses. Qualifiées de *designers drugs* (terme utilisé avant que la catégorie d'ecstasy ne devienne générique), ces nouvelles substances sont considérées comme phénomène social ou culturel. Il s'agit de relativiser les craintes à l'égard d'une épidémie de drogue et, par là, de répondre aux arguments de ce que Becker appelle en 1985 les « entrepreneurs de morale » (Becker, 1985). La seconde phase débute avec les années 1990. Elle correspond à une diffusion du phénomène dans les pays d'Europe de l'Ouest, en particulier en Angleterre, en Hollande, en Espagne et en France. Les perceptions de la MDMA se structurent alors autour de discours qui vont du rappel de son histoire² aux explications sur sa composition chimique, de l'analyse du phénomène *rave* et de ses articulations à celle de la production culturelle de masse. Enfin, aujourd'hui, il ne s'agit plus seulement de prendre position sur la dangerosité d'un produit, mais d'analyser les caractéristiques de ses usages et de ses usagers et d'apporter des réponses, en termes d'interventions publiques, à l'extension de sa diffusion. De même, il ne s'agit plus seulement de pointer les représentations suscitées par un phénomène de société, mais de produire des données d'enquêtes à partir de ses différents cadres d'expression (santé publique, psychologie, sociologie, ethnographie).

En ce qui concerne les thématiques, un certain nombre de questions se dégagent du corpus étudié : quelle est la perception de la dangerosité du produit (de l'analyse à l'interprétation des risques et des effets du produit) ? Quelle est sa diffusion dans le temps et l'espace (histoire et géographie de la *rave culture*) ? Qui le diffuse et comment (contexte social des usages) ? Que faire et en direction de quels publics (actions de prévention) ? Plus généralement, c'est la spécificité de ce phénomène en tant que « bon analyseur » des contradictions de nos sociétés démocratiques qui est interrogée.

De l'analyse à l'interprétation des risques et des effets du produit

Il est intéressant de voir comment, au cours du temps, les données produites au plan scientifique et médical sur les risques et les effets du produit sont

2. Découverte en 1914 dans le cadre de recherches sur un coupe-faim pour les soldats de la « Grande guerre », tombée dans l'oubli pendant 40 ans, puis expérimentée par l'armée américaine en 1953, avant d'être synthétisée par Alexandre Shulgin en 1962, la MDMA fait l'objet d'un premier rapport dans des revues scientifiques sur ses effets psychoactifs en 1976. Interdite au Royaume-Uni en 1977, en 1985, elle est répertoriée au tableau I du classement des substances contrôlées.

interprétées par différents auteurs pour alimenter des positions extrêmes (Beck, 1990). Ainsi, la vision d'une nouvelle drogue « douce » (Fromberg, 1990) vient s'opposer à celle selon laquelle l'ice et l'ecstasy sont les « deux nouvelles substances psychotropes les plus dangereuses » (Interpol, 1990). Pour certains, la toxicité de la MDMA reste à démontrer, en particulier la neurotoxicité résultant de l'usage récréationnel (Fitzgerald, 1991, cité par Newcombe, 1992). Ces auteurs considèrent que « seule une minorité d'usagers consommatrice de cocktails de drogues ou de doses importantes ou fréquentes est susceptible d'encourir des risques » (Newcombe, 1992). Pour d'autres (Pearson et coll., 1992), la MDMA n'engendre ni mauvaises expériences ni effets secondaires, ce qui justifie sa bonne image aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Saunders décrit dans son livre *E comme Ecstasy* (1993) ses expériences personnelles avec le produit et considère que la MDMA, utilisée occasionnellement, reste non problématique. Un groupe de psychiatres marginaux (Greer, 1992) continue d'utiliser le produit dans un cadre « thérapeutique » après son interdiction et en souligne les effets bénéfiques ; Liester et coll. (1992) rapportent l'expérience de 20 psychiatres consommateurs avec description des effets immédiats à moyen et long terme. La même année, Henry fait état de 7 cas mortels dus à la prise d'ecstasy, dans un article intitulé « L'ecstasy et la danse de la mort », ce qui ne manqua pas de relancer les polémiques. Certains dénoncent à la fois les risques de la MDMA et les dangers de sa prohibition (Fromberg, 1994). Inscrite en 1985 par la DEA au tableau des stupéfiants, après une utilisation thérapeutique, la substance « est interdite parce qu'elle n'est pas autorisée ». Un anthropologue suisse (Michel, 1997) relève ces paradoxes et souligne que ce coup d'arrêt législatif a donné le coup d'envoi d'une « prodigieuse carrière clandestine ».

Le problème est encore compliqué par le fait que certains raisonnent à partir d'un produit et de ses dérivés, alors que d'autres parlent de consommation et de modalités d'usage. MDMA et produits consommés ne sont pas entièrement superposables. Deux enquêtes, l'une aux Pays-Bas menée par le Ministère de la Santé Publique (Fromberg, 1994) et l'autre en Espagne sur deux échantillons (le premier à partir de 46 sites de consommation, le second à partir des saisies de la police) soulignent l'extrême variété de l'ecstasy, ou XTC, tant du point de vue de son apparence (couleur, taille, nom...) que de sa composition en substances actives (Gamella et coll., 1997). Cela conduit certains auteurs à penser que « les risques principaux de l'expérimentation tiennent aux incertitudes de qualité liées au marché noir » (Michel, 1997).

Enfin, un autre débat concerne les différences entre les drogues psychédéliques. Plusieurs auteurs (Angel, 1994 ; Rosenzweig, 1996) rapportent qu'il s'agit de substances plus stimulantes émotionnellement qu'intellectuellement. C'est ainsi que les allemands ont parlé de drogues « empathogènes » (Eisner, 1989), et les américains de propriétés « entactogènes », pour rendre compte des effets de ces substances sur l'empathie, la communication, le désir d'êtreindre... D'un point de vue culturel, cette discussion se traduit par la

comparaison entre la culture psychédélique des années 1960 et la « nouvelle culture psychédélique » (Millman et Beeder, 1994) des années 1980. Dans les deux cas, le LSD ou l'ecstasy occupent une place déterminante. Or, le regain d'intérêt pour le psychédéisme ne doit pas masquer les spécificités des contextes (Readhead, 1991), ni la succession des différents paysages de la défonce (Mignon, 1989).

Histoire et géographie de la rave culture

On connaît bien, maintenant, l'histoire de l'ecstasy. Plusieurs auteurs (Stevens, 1988 ; Mignon, 1989 ; Readhead, 1991) ont montré dans quelles conditions ce phénomène est apparu en Angleterre au tout début des années 1980, comment il s'est diffusé dans les clubs et boîtes de nuit et fut prisé par différentes catégories sociales de jeunes au travers de l'association avec le mouvement musical *house music*. Il est finalement arrivé sur le continent, accompagné d'un tourisme aux formes spécifiques pratiqué par les jeunes Anglais, notamment en Espagne à Ibiza.

Le début des années 1990 marque un tournant, avec la mort de deux jeunes de part et d'autre de la Manche, le démantèlement de réseaux et la fermeture de lieux « branchés ». En Angleterre, selon Beck (1993), « la scène rave est déjà devenue ce que beaucoup considèrent comme le plus large mouvement de jeunes de l'histoire britannique » (Mc Dermott et coll., 1992 ; O'Hagen, 1992 ; Saunders, 1993). En France, même si l'usage de l'ecstasy semble d'abord se limiter au milieu des noctambules parisiens, la presse annonce une « épidémie » d'ecstasy (comme elle l'avait fait à propos du crack ; en revanche, l'héroïne touche de plus en plus les seuls milieux populaires). C'est donc avec la multiplication des campagnes de presse, qu'un discours social se construit, associant musique techno, rave (littéralement « divaguer » ou « faire la fête ») et ecstasy.

Comment peut-on expliquer ce phénomène ? A Manchester, Readhead (1991) avance la thèse selon laquelle les « paniques morales » suscitées par l'émergence de l'ecstasy s'inscrivent dans le cadre de stratégies de contrôle de la jeunesse propres aux années Thatcher et, plus largement, à la politique « Law and order ». En effet, réglementer moins sévèrement les nights-clubs serait promouvoir un esprit d'entreprise qui pourrait favoriser l'hédonisme. En revanche, Readhead récuse l'analyse qui domine en Angleterre et aux Etats-Unis depuis le début des années 1960 selon laquelle les mouvements de jeunes de ces années-là seraient des sous-cultures juvéniles traduisant une vision du monde propre à la classe ouvrière (ou aux classes moyennes) et à sa résistance à l'intégration sociale. Pour cet auteur, le phénomène *acid house*, précurseur de la *techno*, en faisant éclater notamment la dichotomie artificiel/authentique développée par les premières sous-cultures juvéniles (*beats, rockers, mods, skins...*), est plutôt l'expression des transformations de la culture de la jeunesse.

Cependant, les enquêtes empiriques qui permettraient d'opérationnaliser cette interprétation sont peu nombreuses, de même que les études comparatives de *rave scenes*, aux États-Unis et en Angleterre (Beck, 1993). L'écart social entre les échantillons d'usagers américains et britanniques rendrait d'ailleurs difficile une comparaison culturelle (Pearson et coll., 1992).

Contexte social des usages

Les pratiques déviantes comme celle de l'ecstasy posent traditionnellement la question de la nature et du nombre des déviants. On sous-entend par conséquent que ceux-ci constituent un groupe homogène, doté de propriétés sociales et d'une identité collective. Parler des « ravers », comme on a parlé des « rockers » ou comme l'on parle des « rappeurs », c'est participer à la construction de groupes dont l'existence est, pourtant, incertaine, c'est contribuer à la mise en scène de leur dangerosité sociale.

Le nombre d'usagers d'ecstasy reste inconnu. Plusieurs chercheurs britanniques pensent que la référence commune au chiffre de 500 000 sous-estime largement la réalité (Beck, 1993). D'autres évaluent à près de 20 000 à 30 000 le nombre de personnes fréquentant les raves, chaque week-end, en Angleterre. Combien, parmi elles, prennent des drogues ? Faute de données fiables, les réponses oscillent entre deux points de vue extrêmes : les uns considèrent que rave et usage de drogues vont de pair, les autres que les raves n'attirent pas plus de drogues que d'autres lieux de loisirs (Pearson et coll., 1992). Dans les deux cas, l'ecstasy n'est pas la seule substance illicite en cause.

De même, on connaît peu de choses sur le contexte social d'usage (Zinberg, 1984). Comment les groupes de consommateurs façonnent-ils leurs différents styles d'usage ? A partir de quelles normes et de quels modes de contrôle social informel (sanctions et rituels) ces usages s'organisent-ils ? En quoi ces codes encouragent-ils des usages maîtrisés et découragent-ils des abus ? En 1993, Beck soulignait le paradoxe typique de la culture de masse, qui consiste à savoir aussi peu de choses sur des drogues consommées dans des lieux aussi fréquentés. Il évoquait également quelques pistes de réflexion à propos du « folklore de l'usage ». Ce folklore continue d'évoluer avec et au travers des divers réseaux sociaux et de fournir des repères à l'usage de drogue sous tous ses aspects. Beck soulignait également l'intérêt non seulement d'une approche « terrain », étudiant les différentes formes locales de raves, mais d'une approche qu'il appelait d'« ethnographie électronique », utilisant les informations échangées sur les réseaux informatiques. Selon lui, cette démarche permettait d'appréhender la dispersion des informations et des connaissances, la diversité des usagers, et d'avoir un usage préventif et pédagogique de ces supports (Beck, 1993).

L'usage de psychotropes remplit plusieurs fonctions, dont la plus archaïque est d'ordre rituel, la plus moderne d'ordre convivial. L'usage est aussi un marqueur

social. A ce propos, une différence significative est observée de part et d'autre de la Manche : en Angleterre, en termes de consommation, l'ecstasy a acquis une image populaire (Fraser et coll., 1992), alors qu'en France, elle se présente comme une drogue utilisée dans les couches moyennes et supérieures, à l'image de la cocaïne (Duprez et coll., 1996). Selon les données disponibles, une majorité d'usagers américains est issue des classes moyennes (Newmeyer, 1993). Enfin, certains experts pensent que, dans un avenir proche, le nombre d'usagers de faible niveau socio-économique risque d'augmenter et le développement des raves pourrait être associé à une dégradation des conditions d'usage de la MDMA.

Pour décrire ce mode de consommation, la notion d'usage de drogue récréationnel s'est imposée. La réputation de l'ecstasy comme *love drug* est nuancée par le fait que le désir de convivialité semble l'emporter sur la dimension sexuelle (Mc Dermott et coll., 1992). Une étude sur les perceptions par les adolescents de leur environnement familial, en relation d'une part avec leurs usages d'alcool et de tabac, d'autre part avec leur implication dans la consommation de drogues (héroïne, cannabis, ecstasy, etc.), a montré, à partir d'un échantillon de 1 045 élèves âgés de 12 à 16 ans, que ces relations variaient selon le type de substance et le sexe (Foxcroft et Lowe, 1995). S'appuyant sur une classification des modèles familiaux et parentaux, cette étude fait apparaître les différents aspects du processus de socialisation et leurs effets sur les conduites d'excès.

Diverses enquêtes sur les usagers d'héroïne, de cocaïne et d'amphétamines ont montré le rôle de l'éducation par les pairs (*peer education*) dans l'entrée et la poursuite de l'usage. Cette logique importe en ce qu'elle est transversale aux différents produits consommés. L'une de ces enquêtes met en relief le fait que les usagers de drogue fonctionnent en réseau avec des points centraux, des lieux de rencontre et des méthodes de communication spécifiques. Le produit privilégié et la manière de le consommer influencent le réseau social des usagers (par exemple, les usagers de cocaïne et d'amphétamine ont moins de relations avec d'autres usagers que n'en n'ont les héroïnomanes). Le degré de cohésion de ce réseau, l'économie locale de la drogue, la densité de population et les tendances de consommation aident à effectuer des interventions ciblées. Celles-ci passent par la reconnaissance des stratégies de contrôle de l'usage de drogue par les usagers eux-mêmes (Power et coll., 1995).

Dans une autre recherche, menée à partir des expériences d'un groupe de teen-agers londoniens, Power a montré que les usagers de drogues par voie intraveineuse avaient généralement une image négative au sein du groupe (Power et coll., 1996). La plupart des 23 personnes interviewées consommaient tabac, alcool, cannabis, LSD, ainsi qu'ecstasy (21) ou cocaïne (17), mais, très peu faisaient usage d'héroïne et de tranquillisants (3). Bien que portant sur un échantillon restreint, ces résultats semblent confirmer d'autres rapports (Gilman, 1992 ; Cohen, 1972 ; Henderson, 1993 ; Parker et Meas-

socialement désignés comme tels), celle sur les adeptes du *New Age* met en avant la dimension spirituelle des usages de la drogue et leur disparité, et s'attache à montrer l'importance des mondes sociaux et du contexte d'usage dans l'expérience de la MDMA (Watson et Beck, 1991).

A ce jour, seules quelques rares enquêtes ethnographiques ont été consacrées aux raves (Newcombe, 1991, 1992 ; Rietveld, 1991 ; Rosenbaum et coll., 1989). Elles ont notamment mis en lumière différents phénomènes :

- les changements intervenus dans les raves depuis la fin des années 1980 : on passe de l'*Underground subculture* à une culture des loisirs populaire et consumériste ;
- la variété des produits psychoactifs vendus : MDMA, MDA parfois mixées avec des amphétamines, voire avec des doses d'héroïne ;
- la diversité de trajectoires des usagers : certains ont complètement décroché, d'autres ne consomment que du cannabis après une initiation à l'adolescence, d'autres encore ont arrêté l'héroïne grâce à l'ecstasy ;
- l'augmentation du nombre d'usagers polytoxicomanes : ce sont eux qui présentent le plus de risques sur un plan physique et psychologique.

En revanche, on connaît peu de choses sur les risques liés à la fréquence d'usage et aux conditions de dangerosité de l'ecstasy ; la durée de l'usage, selon une étude menée à Londres, peut varier de six mois à trois ans (Newcombe, 1992).

De façon plus marquée encore, on note une absence de la dimension économique. Peu de travaux ont été consacrés à l'analyse des formes de revente de produits stupéfiants et aux « carrières » auxquelles elles donnent lieu (Dorn et coll., 1992 ; Ward et Pearson, 1997). Or, cette approche est fondamentale pour comprendre les conditions d'accès à ce marché ou à ses réseaux d'approvisionnement, ainsi que le rôle des pairs ou des initiateurs.

Actions de prévention

L'ecstasy est répertoriée en classe A par le *Misuse of Drugs Act*. Elle est donc susceptible de donner lieu à des peines aussi sévères que celles encourues pour l'usage d'héroïne ou de cocaïne (Pearson et coll., 1992). La plupart des articles consacre un chapitre aux réponses ou recommandations concernant la sûreté, la sécurité, l'approvisionnement en drogues illégales, ainsi qu'à la prévention des effets et à l'information sur les *drugs workers* intervenant sur place.

L'analyse du rôle des pairs montre que ceux-ci ont une implication pratique dans la prévention. Il ressort d'une étude des outils de prévention primaire et secondaire mis en place en Grande Bretagne que l'on est passé, outre-Manche, d'un abord moral ou idéologique de l'abus de drogue à un discours pragmatique, fondé sur l'évaluation du risque. La mise en évidence du concept

de *peer education* en est une des manifestations. Ce concept favorisant l'expression de toute la communauté vient s'opposer au glissement faisant d'une « coalition contre la drogue » une « coalition contre les jeunes » (Dianin, 1994).

Certains acteurs de prévention ont invoqué leurs difficultés à sensibiliser les usagers aux risques qu'ils encourent, ceux-ci considérant l'ecstasy comme un pur amusement, et les traditionnelles campagnes antidroque déplacées (Fraser et coll., 1992). De fait, beaucoup d'usagers sont jeunes et n'ont qu'une faible connaissance des produits qu'ils consomment, en particulier de l'ecstasy. Aussi, selon ces mêmes acteurs, la meilleure façon d'exercer une influence positive sur ces groupes est de faciliter l'émergence d'un cadre ritualisé et normalisé destiné à minimiser ces risques (Mc Dermott et coll., 1992). Par exemple, la mise en place de lignes téléphoniques pour répondre aux demandes d'information rencontre un certain succès. Cependant, là encore, les enquêtes locales attestent de l'importance des amis en tant que source majeure d'information. Interrogés sur les personnes auxquelles les jeunes usagers feraient appel en cas de besoin, 91 % invoquaient un ami et 77 % déclaraient utiliser les services d'un ami pour obtenir de l'information (Nixon, 1991).

L'émergence de nouveaux profils d'usagers d'ecstasy nécessite, de la part des acteurs de prévention, un travail de différenciation entre les groupes cibles et la clientèle traditionnelle consommatrice d'opiacés. Ce travail est destiné à développer des services répondant aux besoins spécifiques de ces groupes. En Angleterre, des enquêtes ont conduit à définir le profil-type suivant : « âgés de 15 à 25 ans, majoritairement des garçons blancs, issus de la classe ouvrière, appartenant à un club de football et à une association de quartier, officiellement sans emploi ou exerçant des petits boulots, mais familiers d'une économie locale parallèle, quelle que soit leur implantation géographique, ils ont grandi avec les drogues et considèrent leur usage comme un comportement parfaitement normal » (Gillman, 1992). Les jeunes usagers sont les plus exposés aux risques, du fait de leur manque d'expérience et de leur méconnaissance des produits et des services d'aide. Certains auteurs suggèrent que des dispositifs soient mis en place, comme aux Etats-Unis et en Hollande, afin de contrôler la « pureté » des produits courants (Newcombe, 1992).

Ecstasy : « analyseur » des sociétés démocratiques

Quel type de société rend possible non seulement l'arrivée, mais la diffusion massive de drogues comme l'ecstasy ? A l'opposé d'une approche focalisée sur les produits, et de la vision déterministe qui la sous-tend, d'autres lectures ont développé une analyse des transformations du paysage de la défonce et des représentations de la société qu'elles engendrent. « Cette défonce fait appel à l'usage de psychotropes (tranquillisants, barbituriques, hypnotiques, antidépresseurs et stimulants). Ils ne sont ni des stupéfiants, ni des hallucinogènes,

mais des produits de consommation courante : on les prend pour se caler ou se stimuler, pour dormir ou décupler ses forces, pour faire la fête ou travailler. Les petites pilules du bonheur vous assistent pour toutes les épreuves de l'existence : elles sont à l'image des stéroïdes anabolisants pour la compétition sportive de haut niveau, les dopants de la société concurrentielle » (Ehrenberg, 1989 ; Mignon, 1989).

Dans cette perspective, il s'agit d'articuler les paysages successifs des drogues avec les valeurs contemporaines qui les organisent. Si l'utilisation du LSD prenait sens par rapport à des expériences de vie communautaire et à l'utopie d'un avenir meilleur, celle de l'ecstasy s'inscrit dans un tout autre contexte, valorisant concurrence et investissement du présent (Mignon, 1989). Dire cela, c'est mettre l'accent sur le poids des imaginaires sociaux dans la définition des drogues et, notamment, de l'imaginaire scientifique et technologique à travers les thèmes, hier, du voyage, aujourd'hui, du virtuel. C'est aussi s'interroger sur les fantasmes toxicomaniaques que nourrit tout en les condamnant une société animée par un idéal sécuritaire et de réussite à tout prix (Fatela, 1989).

L'ecstasy apparaît comme un euphorisant, un stimulant relationnel, perçu comme rendant possible une socialisation heureuse, tantôt en recréant des liens qui se distendent, tantôt en s'appuyant sur l'aspiration massive à l'individualité, deux faces d'un même phénomène. « Dans une société valorisant si peu le bien-être individuel et collectif, l'extase pulsatoire et la non-violence, il était naturel qu'une compensation symbolique antagoniste apparaisse » (Michel, 1997).

De là découlent d'innombrables paradoxes, dont certains aspects sont soulignés par une enquête ethnographique récente (Fontaine et Fontana, 1996). D'un côté, il y a la musique techno (technologique, industrielle, sophistiquée), de l'autre, quelque chose de beaucoup plus archaïque, l'état de transe que visent les participants (le sens tribal). D'un côté, il y a la « fête sauvage », hors culture, de l'autre, la promotion d'une « culture de la fête », d'ailleurs objet d'une large récupération commerciale de masse qui mécontente les pionniers. D'un côté, des individus « seuls dans leur délire, seuls dans leur transe », de l'autre, la proximité physique, comme élément d'être ensemble. On voit comment l'ecstasy incarne les paradoxes de l'individualisme de masse.

L'effacement des frontières entre drogues et médicaments (dont la problématique du dopage est un exemple significatif), traduit bien cette idée d'une transformation du paysage de la défonce. S'interrogeant sur ce qui permet de parler de la « nouveauté » d'une drogue (sans la confondre avec la « massivité » de l'usage), Ronsenzweig caractérise la situation actuelle à partir de la conjonction de trois tendances : sociologique (la médicalisation de l'existentiel), politique (la montée d'une politique dite de « santé publique » qui, néanmoins, évacue la pénalisation des usages) et géopolitique (l'inversion des

filières d'approvisionnement, les pays industriels devenant producteurs et exportateurs) (Rosenzweig, 1996).

Il importe enfin de saisir d'un point de vue dynamique les conduites transgressives. Des initiations collectives, on serait passé à des initiatives privées (Panunzi-Roger, 1996 ; Valleur, 1981). À l'instar de l'ordalie, dont David Le Breton a bien montré la signification anthropologique résultant d'une crise des valeurs et du sens, il s'agit de redonner sens à l'existence, de s'inscrire dans une logique du défi, de prendre des risques et d'affronter la mort. Il importe donc de se légitimer à titre privé (Le Breton, 1991).

Etudes de prévalence, enquêtes ethnographiques : le cas de l'Espagne

Si la plupart des travaux cités porte sur la Grande Bretagne et les Etats-Unis, les enquêtes réalisées en Espagne confirment un certain nombre de données, tout en démontrant la nécessaire articulation entre épidémiologie et ethnographie.

Une enquête de prévalence menée en 1994 sur une population âgée de 15 ans et plus (N = 17 617) a montré que 2,2 % des répondants avaient utilisé des *designers drugs*. Non précisé, ce terme est ambigu et intègre aussi bien la MDMA que le LSD. Une enquête nationale menée la même année dans les établissements scolaires (N = 21 094) auprès d'une population de 14-18 ans, aboutit à un chiffre sensiblement plus élevé de personnes ayant consommé au moins une fois de l'ecstasy ou une autre drogue synthétique (3,5 %). Cela signifie qu'il y a entre 83 000 et 99 000 jeunes scolarisés qui ont fait usage d'ecstasy en 1994.

Une enquête ethnographique sur 418 usagers, menée entre 1994 et 1995, a mis en évidence les données suivantes (Alvarez-Roldan et coll., 1997) : deux tiers des usagers d'ecstasy sont des hommes ; la plupart ont entre 18 et 24 ans, et 9 personnes sur 10 avaient moins de trente ans ; les niveaux d'éducation sont plus élevés que pour la tranche d'âge de référence au sein de la population générale, bien que diversifiés : plus d'un tiers des usagers (35 %) sont étudiants, garçons de café, propriétaires de restaurant ou de clubs. Étudiant les modèles d'usage, cette enquête fait apparaître que les usagers les plus jeunes commencent à prendre de l'ecstasy plus tôt que les usagers plus âgés et établit une typologie des usagers selon le nombre de prises :

- les usagers expérimentaux (presque un quart de l'échantillon) : < 10 ;
- les usagers occasionnels (un tiers) : de 11 à 50 ;
- les usagers réguliers ou instrumentaux (plus d'un quart) : de 51 à 100 ;
- les usagers intensifs (10 %) : de 101 à 400.

Près de 60 % des usagers d'ecstasy interrogés sont expérimentaux ou occasionnel et consomment la drogue lors des week-ends ou des vacances. Plus d'un quart sont des usagers réguliers qui attendent un effet spécifique du produit pour l'accomplissement de certaines tâches. Une minorité significative (6,8 %) d'usagers intensifs consomme de l'ecstasy plus de 10 fois par mois. L'enquête fait par ailleurs apparaître les « usages polytoxicomaniaques » : les usagers d'ecstasy le sont également de tabac, d'alcool et de cannabis (voir tableau 10.I). Les hommes consomment nettement plus de substances psychoactives que les femmes (excepté pour le tabac). La consommation de cannabis, LSD, cocaïne et tranquillisants n'est cependant pas négligeable chez les femmes (environ 75 %). En revanche, peu d'usagers d'ecstasy espagnols prennent des opiacés.

Tableau 10.I : Usage (%) de drogues psychoactives chez 418 usagers d'ecstasy espagnols (d'après Alvarez-Roldan et coll., 1997).

Drogue	Total	Femmes	Hommes
Tabac	76,6	79,4	75,1
Alcool	75,6	74,5	76,2
Cannabis	73,4	67,4	76,5
Amphétamines	8,9	6,4	10,1
Speed	26,8	22,0	29,9
LSD	32,8	28,4	35,0
Tranquillisants	4,8	5,1	5,0
Inhalants	6,5	3,6	7,9
Opiacés	2,4	1,8	3,6
Cocaïne	46,7	39,0	50,5

Du point de vue des contextes d'usage : la majorité des usagers consomme l'ecstasy avec des amis (96 %), beaucoup avec leur partenaire (30 %) ; plus de 8 personnes sur 10, dans les discothèques, clubs et autres « fiestas » (version hispanique des raves), et 4 sur 10 dans des soirées ; plus souvent et avec plus d'intensité pendant les vacances que pendant les week-ends.

Usages et trafics en France

Les données d'interpellation de l'OCRTIS (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants) offrent une vision globale sur les populations impliquées dans l'infraction à la législation sur les stupéfiants et renseignent sur la consommation et le trafic. Cependant, comme toutes les données

institutionnelles, elles comportent des biais, dont le principal est de mesurer autant, sinon plus, l'activité des services de police que la réalité des situations observables. Démontrant les limites d'un raisonnement sociologique qui ne s'appuierait que sur des statistiques policières, ces données doivent donc être complétées par des approches plus qualitatives sur les trajectoires et les modes de vie des usagers, les contextes d'usages et les réseaux sociaux qui en constituent le support³.

Données d'interpellations de l'OCRTIS pour usage d'ecstasy

Ces données mettent en évidence certaines caractéristiques, notamment par rapport à d'autres produits. D'une façon générale, on constate une augmentation significative des interpellations, passant de 32 en 1990 à 239 en 1993, pour atteindre 1 122 en 1995, 1 179 en 1996 et 1 227 en 1997 (LSD, 198 ; amphétamines, 151, en 1997). Ces évolutions restent sans comparaison avec les interpellations pour usage de cannabis (66 577) et d'héroïne (11 885 pour usage simple). En revanche, on est assez proche du nombre d'interpellations des usagers de cocaïne (1 593), ce qui étaye l'hypothèse souvent établie de l'existence de relations entre les deux sous-populations.

Par rapport à d'autres produits, l'ecstasy fait apparaître des profils sociaux diversifiés sur le plan de l'âge, du sexe et du statut social (tableau 10.II). Il s'agit, certes, d'une population « jeune » (en moyenne, 70 % des usagers interpellés ont entre 18 et 25 ans). Cependant, au contraire de l'usage de cannabis, la proportion d'adolescents est négligeable (2,6 % en 1997). Plus de 1 usager sur 4 a plus de 25 ans mais, depuis 1993, ce chiffre est en baisse. De même, il s'agit d'une population fortement masculine (86 %). Si la surreprésentation masculine est une constante des usages de stupéfiants, on remarque que la proportion de femmes représente le double de celle des usagers de cannabis (7 %).

En revanche, il est difficile de définir l'appartenance sociale de ces usagers. Certes, les catégories utilisées (activité professionnelle/sans activité professionnelle) témoignaient d'une plus grande insertion professionnelle des usagers d'ecstasy (47 % en 1996) par rapport aux usagers de cannabis (45 %) ou d'héroïne (27,4 %). Toutefois, la tendance à la baisse des actifs, enregistrée dans les années précédentes, est plus marquée en 1997 (de 55 % en 1993 à 33 % en 1997). Selon l'OCRTIS, ces données suggèrent que l'usage d'ecstasy

3. Une dynamique de recherche est manifeste et devrait produire prochainement ses premiers résultats, notamment dans le cadre de l'appel d'offres de l'OFDT (Observatoire français des Drogues et des toxicomanies). Voir l'enquête en cours de l'IREP (Institut de recherche d'épidémiopharmacodépendance - « Contribution à une ethnographie de l'ecstasy »), et parmi d'autres projets, « Alcool, cannabis, ecstasy chez les 18-25 ans en centre Bretagne » (ALEAS) ; M. Schiray, « Etudes des filières-produits psychotropes à partir des soirées de musique de techno ».

Tableau 10.II : Répartition (%) des interpellations pour usage d'ecstasy en France de 1993 à 1997 (OVRTIS).

Année	Age			Sexe		Profession		Nationalité		Total (N)
	< 18	18-25	> 26	M	F	act.	sans	Franç.	Etrang.	
1993	0	72	28	87	13	55	45	83	17	239
1994	1	67	31	83	17	40	60	86	14	665
1995	4	72	24	84	16	41	59	86	14	1 122
1996	3	73	24	87	13	47	53			1 179
1997	3	72	25	86	14	33	67	91	9	2 117

se généralise et quitte le cercle restreint des « raves ». Cependant, ces catégories sont équivoques et sont probablement les moins contrôlables (par exemple, les lycéens et les étudiants sont classés parmi les sans-professions, ce qui limite la portée de ces catégories).

Les caractéristiques socio-démographiques des personnes interpellées pour usage d'ecstasy sont très proches de celles des usagers de LSD en termes d'âge, de sexe et d'insertion professionnelle (tableau 10.III). Selon l'OVRTIS, les usagers reconnaîtraient consommer de plus en plus ces deux produits pour parvenir à des effets de plaisir plus intenses.

Tableau 10.III : Interpellations pour usage d'ecstasy et de LSD en France, en 1996 (OVRTIS).

	Age (années)						Sexe				Profession			
	< 18		18-25		> 26		M		F		Actifs		Sans	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ecstasy	32	2,7	867	73,6	280	23,7	1020	86,5	159	13,5	560	47,5	619	52,5
LSD	10	3,7	193	72,4	64	23,9	225	54,3	42	15,7	115	43,1	152	56,9
Total	42	-	1060	-	354	-	1245	-	201	-	675	-	771	-

On sait que les données nationales écrasent souvent des tendances plus lisibles aux différents échelons locaux (régional, départemental, communal et autres).

En ce qui concerne les interpellations, une enquête menée sur l'inscription socio-territoriale des usages et trafics de stupéfiants dans les quartiers réputés « sensibles » des Hauts de Seine indique la faible imprégnation de l'ecstasy

dans cette région. Entre 1991 et 1996, sur un nombre d'interpellations pour infraction à la législation sur les stupéfiants (ILS) variant entre 166 et 207, la proportion d'interpellations concernant l'ecstasy varie de 2 à 4 %, et essentiellement au motif d'usage. Dans l'enquête sur la métropole lilloise, l'ecstasy n'apparaît pas avant 1993 et, sur un volume de 231 à 359 interpellations, sa proportion est également infime (de 1 % à 3,4 %).

En ce qui concerne les saisies, pour le département des Hauts de Seine, 1 017 doses ont été saisies dans une commune, contre 62 dans une autre, sans que jamais ne soient saisies des sommes d'argent, des armes ou des véhicules, à la différence des interpellations concernant les autres stupéfiants (Kokoreff, 1997).

L'enquête dans la métropole lilloise amène à nuancer l'idée reçue d'un « supermarché de la drogue » dans cette région (Duprez et coll., 1996). En effet, le croisement des zones géographiques et des types de produits indique une répartition inégale des usages et l'existence de sous-marchés. Ces données confirment que le secteur Roubaix-Tourcoing-Hem-Wattrelos (continuum urbain et sociologique) est spécialisé dans le trafic de cannabis, alors que le sud de l'agglomération lilloise est tourné vers l'héroïne. La part d'affaires liée à l'ecstasy n'est pas négligeable dans les communes de Wattrelos (14 %) et de Tourcoing (9,4 %). Cependant, ce trafic se déroule surtout dans les quartiers résidentiels de la métropole où le travail policier est beaucoup plus orienté vers la défense du patrimoine (lutte contre les cambriolages et les vols de voitures) que vers un travail d'enquête sur la diffusion de drogues dans ces secteurs.

Données d'interpellations pour revente et trafic

Les interpellations pour trafic d'amphétamines, d'ecstasy et de LSD concernaient, en 1997, 233 personnes, soit près de 3,6 % du nombre total de trafiquants. L'évolution remarquable de cette catégorie depuis 1990 tient à la place prise par les trafiquants d'ecstasy, qui sont passés de 31 à 276 en 1995. On ne sait que peu de choses sur la sociologie de cette population, car les données de l'OCRTIS sont surtout axées sur les saisies en dose et en nombre et sur les pays d'acquisition et de destination (voir tableau 10.IV).

On sait qu'il s'agit d'un marché en pleine expansion puisque, en volume, le total des saisies est passé de 13 911 doses en 1992, à 349 210 en 1996 et que, en valeur, une dose produite pour 1 F peut être vendue de 150 à 300 F. Toutefois, la baisse des saisies d'ecstasy en 1997 serait liée, selon l'OCRTIS, au fait que l'ecstasy est aujourd'hui considérée comme une vraie drogue par les utilisateurs et les trafiquants, et voit de ce fait sa circulation devenir plus clandestine. Ce marché se caractérise par des flux de trafics dont la source principale était, jusqu'à peu, les Pays-Bas et les principales destinations, Espagne, Angleterre et France. Au regard de la variabilité des chiffres d'une année sur l'autre, surtout en ce qui concerne les pays de destination, il est

Tableau 10.IV : Pays d'acquisition et pays de destination des saisies d'ecstasy en France (1993-1997).

Année	Saisies	Répartition des saisies (%)							
		Pays d'acquisition				Pays de destination			
		Pays-Bas	Belgique	Espagne	np	Espagne	France	Italie	GB
1992	13 911	43,3	35,2	-	21,4	47,4	23,4	22,2	-
1993	133 121	82,5	8,0	5,3	4,2	41,2	4,9	20,5	29,2
1994	254 804	80,9	12,5	-	6,0	16,9	35,3	12,1	29,2
1995	273 779	64,3	16,3	9,5	9,4	38,8	28,3	10,5	12,5
1996	349 210	82,9	1,3	-	14,0	29,9	13,4	6,7	17,9
1997	198 941	73,6	1,0	0,7	16,7	20,0	29,5	3,5	25,7

difficile de tirer des conclusions de ces données. Pourtant, on remarquera, en 1995, une baisse significative des saisies, d'une part en Hollande, d'autre part à destination de l'Angleterre. On peut faire l'hypothèse que d'autres pays sont récemment entrés sur ce marché et, notamment, au sein de l'Europe de l'Est, la République Tchèque et la Pologne.

A une échelle plus locale, dans la région lilloise, par exemple, les saisies douanières sont passées de 7 757 doses en 1993 à 53 335 en 1996, ce qui représente un montant de 10,318 millions de francs contre 5,641 millions de francs pour l'ensemble des saisies de résine de cannabis. En revanche, en 1994, 75 personnes ont été mises en cause contre 1 012 pour le cannabis, ce qui montre bien que les logiques douanières conduisent à privilégier les produits sur les personnes, les saisies sur le démantèlement des filières. Les saisies de drogue vers l'Angleterre ou l'Espagne en provenance des Pays-Bas sont très fréquentes. Ces interpellations douanières ne reflètent cependant qu'imparfaitement la position du Nord-Pas de Calais comme plaque tournante des trafics entre l'Angleterre, la Hollande et l'Europe du Sud. De plus, de nombreux passeurs approvisionnent la région parisienne sans avoir de lien avec le Nord. Ainsi, sur un total de 5 605 personnes interpellées sur le territoire, 2 617 résidaient dans le département d'interpellation, soit 46,7 % de la population totale des interpellés. Les différences sont plus sensibles avec les produits : 69 % des personnes interpellées pour des affaires de cannabis, 59,5 % pour des affaires d'héroïne, et 30 % pour des affaires concernant d'autres drogues sont domiciliées dans le Nord (Duprez et coll., 1996).

Le degré de dispersion géographique constitue un bon indicateur du développement du trafic. Les observateurs constatent une dispersion remarquable des usagers interpellés sur l'ensemble du territoire national. Cette tendance est relevée par les statistiques policières. Ainsi, en 1992, 21 départements étaient recensés, 34 en 1993, 60 en 1994, 69 en 1995. Toutes catégories confondues,

le Nord arrive loin devant les autres départements avec 183 interpellations, devant Paris (86) et les Alpes Maritimes (67). Si l'usage d'ecstasy peut être considéré, à première vue, comme un phénomène urbain touchant les régions frontalières, il n'exclut pas d'autres types de zones plus éloignées des marchés étrangers, comme la Marne, ou situées sur la façade Ouest (Haute Garonne, Loire Atlantique), voire rurales.

Données qualitatives (théories de la désignation, *labelling theory*)

Une série d'entretiens et d'observations réalisés auprès de magistrats et de services de police (Duprez et coll., 1996) montre dans quelle mesure l'attitude des policiers sur le terrain vis-à-vis de l'ecstasy illustre bien ce que l'on appelle en sociologie des « théories de labellisation ». Désignés comme appartenant aux classes moyennes et supérieures, les usagers sont perçus comme moins inquiétants. Ils ne posent pas de problèmes d'ordre public et sont également moins inquiétés. Autant le cannabis, et surtout l'héroïne, renvoient au monde des quartiers pauvres et de la relégation, autant l'ecstasy qui, en France, circule dans les établissements « bien fréquentés » et les quartiers résidentiels, est associée au monde de l'intégration. Or, aujourd'hui, les services de police spécialisés (ou non) interviennent dans les cités, alors qu'ils se rendent peu dans les « beaux quartiers ». Ainsi, le discours : « Ah ! mais eux, ce n'est pas pareil, ce sont des gens de bonne famille ! » a-t-il été souvent entendu. Cette jeunesse, qui n'a que peu à se soucier de ses moyens d'existence et de consommation, serait-elle beaucoup moins impliquée dans le trafic ?

Une dimension ethnique s'ajoute à cette différenciation sociale. L'ecstasy ne concernerait, de façon privilégiée, que des Français dits « de souche ». Or, on sait, grâce aux dossiers d'affaires d'ILS de tribunaux de grande instance (Bobigny, Lille, Nanterre), que l'attitude policière tend plutôt à interpellier des personnes de nationalité étrangère ou issues de l'immigration, tant pour l'usage de produits toxiques illicites que, par exemple, pour l'abus de bière (la population étudiante fréquentant les écoles privées, grande consommatrice de bière en centres-villes, bénéficie également de cette attitude).

Bien évidemment, ces observations sont à étayer plus largement, car elles nous renseignent davantage sur les schémas de représentations de certaines catégories d'agents institutionnels, que sur les usagers eux-mêmes. De fait, il est de notoriété publique que dans le Nord-Pas-de-Calais, chaque week-end, des milliers de jeunes passent la frontière pour se rendre dans des « méga-dancing », prendre des « ecsta » et danser « jusqu'au bout de la nuit ». Outre, les jeunes usagers vivant dans des villes de moyenne importance, d'autres vivent en milieu rural, dans des villages situés à proximité de villes. Cette observation laisse supposer que cette population est plus différenciée socialement qu'il n'y paraît. Entre Tournai et Courtrai, ces lieux de consommation se sont multipliés. L'ecstasy est une drogue du week-end. Elle s'inscrit dans une organisation du temps libre et des loisirs, une mobilité en bande, une recherche de sensations authentiques. Conjointement, ce phénomène se traduit par

une mobilisation des acteurs de prévention, qui tentent de s'appuyer sur les associations émergentes et sur la logique des pairs.

Est-ce à dire que l'ecstasy serait en passe de devenir, parallèlement au cannabis et aux bières fortes, la nouvelle défonce des classes moyennes ? Beaucoup de commentaires laissent supposer que sa diffusion se ferait selon un modèle vertical. Cela expliquerait que dans les quartiers pauvres et les cités ségréguées où s'observe une banalisation de la consommation de cannabis et une prégnance importante de l'héroïne, il est peu question d'ecstasy. Certains se lancent dans ce *business*, mais hors du quartier, ce qui n'est pas sans risques au regard des multiples ressources que celui-ci offre. Mais on sait aussi qu'en Angleterre, à Londres particulièrement, la diffusion d'ecstasy est transversale aux classes, aux races, aux communautés. Ce produit ne renvoie plus à un ancrage territorial qui caractérisait nombre de sous-cultures précédentes, mais est orienté vers une consommation d'opportunité où les lieux et les rencontres sont décisifs (Kokoreff et Mignon, 1994). Il reste donc à explorer systématiquement cette différenciation dans ses modèles de diffusion.

En conclusion, l'ecstasy se présente aujourd'hui comme le psychotrope emblématique des nouvelles générations à l'échelle européenne. Associé à la musique techno, il est construit socialement comme catégorie de masse donnant forme et visage à un quasi groupe que l'on appelle, dans les ministères ou les salles de rédaction, les « ravers ». Ainsi caractérisée, l'ecstasy offre un bon cas d'école pour l'étude de ce qu'est un « problème social » (sa nature, ses modes d'émergence, ses acteurs).

Les données qui viennent d'être présentées confirment les conclusions épidémiologiques : quantitativement, la diffusion de l'usage de la MDMA est limitée. La focalisation sur les raves peut laisser penser que leurs adeptes sont tous des consommateurs en puissance. La dimension spectaculaire de ces fêtes fait supposer que l'on se situe d'emblée dans un ordre de grandeur important. Or beaucoup d'auteurs estiment que la majorité des adeptes de cette danse ne touchera jamais à cette drogue. De plus, cette focalisation sur les raves ne devrait pas occulter la diversité et la labilité des lieux de consommation. Parallèlement aux lieux publics, les lieux privés semblent très prisés parce qu'ils facilitent les conditions d'accès au produit (puisqu'ils suppriment la dimension ludique du jeu de piste pour arriver aux raves). Ils impliquent cependant d'autres modalités d'usage moins axées sur l'expérience de la transe que sur la convivialité, moins tributaires de la masse que du groupe : le souci de soi va jusqu'à l'intimité retrouvée dans une consommation de couple ou solitaire. Enfin, sous le terme générique d'« ecstasy », sont fabriqués, mis sur le marché et consommés des produits très hétérogènes et évolutifs.

Si on a bien une construction sociale du « phénomène ecstasy », c'est au regard de cette diversité des modes de consommation et des contextes d'usages, ainsi que des expériences subjectives qui leur donnent sens. On ne part pas non plus de rien : l'état des lieux fait apparaître des convergences du point

de vue des populations et des contextes d'usage. Mais il témoigne aussi d'incertitudes et marque en creux des zones aveugles.

C'est pourquoi un outil de recueil de données aussi bien quantitatives que qualitatives sur les populations (réelles et potentielles), leurs consommations de toxiques (licites et illicites), les territoires (géographiques, culturels et symboliques), les modèles et contextes d'usage s'avère indispensable. Cet outil permettrait de mieux ajuster l'action publique, qu'elle soit de nature répressive ou préventive. Aux traditionnelles questions (qui ? quoi ? comment ? dans quel contexte ? avec quels effets ?), pourraient s'ajouter des items concernant le mode de repérage institutionnel des personnes. Quelques pistes de recherche peuvent être suggérées :

- Un des intérêts sociologiques majeurs de la MDMA est d'analyser la déviance cachée de diverses catégories de populations ayant pour trait commun d'être socialement intégrées ou, pour le dire autrement, de ne pas être socialement marquées. Les moyens mis en œuvre pour repérer cette population doivent prendre en compte cette observation et déployer des méthodes adéquates susceptibles de contourner les biais introduits par les structures classiques destinées à l'accueil et au soin des toxicomanes. On pense, en particulier, aux outils mobilisés par l'analyse des réseaux sociaux, mais aussi aux investigations ethnographiques. Il importe, certes, d'étudier de près ce qui se passe dans les raves et les *free parties*, mais aussi dans d'autres lieux plus privés.

- La spécificité de ce que les usagers espagnols ont rebaptisé *pastillas* est le mode d'ingestion orale de ces substances, qui met de côté ce qui se fume, s'inhale ou s'injecte. Cette caractéristique du produit est importante, tant sur le plan de ses représentations collectives (et notamment de ses risques sanitaires), que sur le plan opérationnel de la conduite d'actions de prévention. Cette spécificité du produit est à mettre en relation, d'une part avec ses modalités d'expérimentation, mais aussi d'appréhension et d'inhibition, d'autre part avec les significations de ces modalités pour le groupe. Produit à la mode, a-t-il aussi une valeur initiatique ? Correspond-il, pour la nouvelle génération, à un souci de distinction par rapport à l'usage d'autres substances illicites, ou bien s'inscrit-il dans un ensemble de consommations et de sensations ? Consommer de l'ecstasy, est-ce renforcer son identité en tant que membre d'un (quasi) groupe social ?

- Mettre l'accent sur les contextes d'usage revient à supposer que la consommation, ses modalités, son déroulement, ses effets recherchés ou contrariés, varient selon l'environnement immédiat, mais aussi selon les moments de la trajectoire ou de la carrière des usagers. Si l'on considère l'usage de drogue moins comme un comportement que comme un processus, constate-t-on le passage d'usages collectifs et récréatifs à des usages plus solitaires et anxiogènes ? Comment s'inscrit la prise d'ecstasy dans une trajectoire de dépendance ?

- Si l'on parle volontiers du « phénomène ecstasy » comme d'un « véritable phénomène de société », on peut se demander de quoi sera fait son avenir.

196 Viendra-t-il en arrière plan des psychotropes courants, une fois passée son

heure de gloire (Michel, 1997), ou bien est-il en train de devenir le produit dominant chez les plus jeunes ?

BIBLIOGRAPHIE

- ALVAREZ-ROLDAN A, GAMELLA J F, SANCHEZ J. Trends and Patterns of Ecstasy Use in Spain. In : KORF D et RIPPER H, (eds) *Illicit Drug in Europe, Proceedings of the Seventh Annual Conference on Drug Use and Drug Policy in Europe, 1997*, 147-156
- ANGEL P. Ecstasy. *Revue Documentaire Toxibase* 1994, 2 : 1-10
- BECK J, MORGAN PA. Designer drug confusion : a focus on MDMA. *J Drug Educ* 1986, 16 : 287-302
- BECK J. « The MDMA Controversy : Contexts of Use and Social Control », Ph D. diss., School of Public Health, University of California, Berkeley, 1990
- BECK J. L'ecstasy et la scène « rave » perspectives historiques et transculturelles. Comm Epidemiol Work Group, San Francisco, CA, 14-17 Dec. 1993. *Proceedings* 1993, 2 : 424-431
- BECK J, ROSEMBAUM M. Pursuit of Ecstasy : The MDMA Experience. Albany : State University of New York Press, 1994
- BECKER H. Outsiders. Etude de sociologie de la déviance. Ed Métalié, Paris, 1985. (1^{ère} édition américaine, The free press of Glencoe, 1963)
- COHEN S. Folks Devils and Moral panics : the Creation of Mods and Rockers. Mc Gibbon and Kee, Londres 1972
- DIANIN G. La prévention en Grande Bretagne : prévention primaire ou réduction des risques. *Cah Great* 1994, 3
- DORN N, MURJI K, SOUTH N. Abby, the ecstasy dealer. In : *Ecstasy papers*. 1992 : 40-44
- DUPREZ D, KOKOREFF M, WEINBERGER M, JOUBERT M. Le traitement institutionnel des activités illicites liées à l'usage des drogues, rapport IFRESI-CLERSE-GRASS/Ministère de la justice, 1996
- EHRENBERG A. L'individu sous perfusion : Société concurrentielle et anxiété de masse. *Esprit* 1989, 152-153 : 36-48
- EHRENBERG A. Troubles dans l'humeur. *Clinique Méditerranéennes* 1995, 47-48 : 121-147
- EISNER B. The MDMA Story. Berkeley (CA), Ronin Publishing Inc, 1989, 228 pp
- FARRELL M. Ecstasy and the oxygen of publicity. *Br J Addiction Alcohol Other Drugs* 1989, 84 : 943
- FATELA J. « Des battants déchus ». *Esprit* 1989
- FITZGERALD J. MDMA and harm. *Inter J Drug Policy* 1991, 2 : 22-24
- FONTAINE A, FONTANA C. Raver. Paris, ed Anthropos, 1996

- FOXCROFT DR, LOWE G. Adolescent drinking, smoking and other substance use involvement : Links with perceived family life. *J Adolescence* 1995, **18** : 159-177
- FRASER A, GAMBLE L, KENNETT P. Into the pleasuredome... *In* : Ecstasy papers. 1992 : 35-39
- FROMBERG E. XTC, une nouvelle drogue douce. *Tijdschr Alcohol Drugs and Psychotr Stoffen* 1990, **16** : 150-158
- FROMBERG E. MDMA : pénicilline pour l'âme ou destructeur de jeunes âmes ? *Scène* 1994, **3** : 25-31
- GAMELLA JE, ALVAREZ ROLDAN A, ROMO N. The Content of Ecstasy in Spain, *In* : KORF D et RIPPER H, (eds) *Illicite Drug in Europe, Proceedings of the Seventh Annual Conference on Drug Use and Drug Policy in Europe* 1997, 130-139
- GIBB JW, JOHNSON M, STONE D, HANSON GR. MDMA : Historical perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 601-612
- GILMAN M. Beyond opiates and into the '90s. *In* : Ecstasy papers 1992 : 16-21
- GREER G. Ecstasy and the dance of death. *Br Med J* 1992, **305** : 775
- GUTTON P et coll. Conduites d'errance à l'adolescence. *Cliniques Méditerranéennes* 1995, **47-48** : 89-106
- HENDERSON S. Luvdup and de-elited responses to drug use in the second decade. *In* : AGGIETOR PD et HART G (eds). *AIDS : facing the second decade*, London Falmer, 1993 : pp 119-131
- HENRY JA. Ecstasy and the dance of death. *Br Med J* 1992, **305** : 5-6
- INTERPOL. L'ice et l'ecstasy : des psychotropes dangereux. *Revue Internationale de Police Criminelle* 1990, **425** : 21-24
- KOKOREFF M, MIGNON P. La production d'un problème social : drogues et conduites d'excès. Rapport IRIS-TS/MESR-MILDT 1994 : 170 pp
- KOKOREFF M. Usages et trafic d'ecstasy. *In* : *Drogues et toxicomanies : indicateurs et tendances* 1996 : 78-79
- KOKOREFF M. De la défoncée à l'économie informelle - Processus pénal, carrières déviantes et actions de prévention liés à l'usage de stupéfiants dans les quartiers réputés «sensibles». Rapport, IFRESI-CLERSE/MESR-MILDT, 1997 : 398 pp
- LEARY T. MDA la drogue des années 80. *In* : *Chaos et cyberculture*. Paris, Ed du Lézard, 1996 : pp 132-136
- LE BRETON D. *Passions du risque*, Paris, Ed Métalié, 1991
- LIESTER MB, GROB CS, BRAVO GL, WALSH RN. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992, **180** : 345-352
- MCDERMOTT P, MATTHEWS A, BENNETT A. Chillout-A response to recreational drug use. *In* : Ecstasy papers, 1992
- MICHEL JD. MDMA : l'extase au synthétique. *Interventions*, 1997, **59** : 38-41
- MIGNON P. Les nouvelles drogues psychédéliques ou le bonheur chimique. *Esprit* 1989, **7-8** : 56-63

- MILLMAN RB, BEEDER AB. The new psychedelic culture : LSD, ecstasy, « rave » parties and the Grateful Dead. *Psychiatric Annals* 1994, 24 : 148-150
- NEWCOMBE R. Raving on dance drugs : drug use at house music house clubs and parties in North-west England, Liverpool, Rave Research Bureau 1991
- NEWCOMBE R. A researcher reports from the rave. In : *Ecstasy papers*. 1992 : 22-28
- NEWMeyer JA. X at the crossroads. *J Psychoactive Drugs* 1993, 25 : 341-342
- NIXON J. Drug information and young people. *Health and Social Policy Research Center. Britain Polytechnic* 1991
- OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants - Statistiques 1996
- OCRTIS. Usage et trafic de stupéfiants - Statistiques 1997
- O'HAGEN J. Raving madness. *Times* 1992
- PARKER H, MEASHAM F. Pick and mix alcohol drugs and the 1990s adolescent. *Drugs education prevention and policy* 1994 : 5-13
- PANUNZI-ROGER N. L'usage de drogues chez les adolescents : quelques aspects anthropologiques. *Psychotropes* 1996, 2 : 1
- PEARSON G, DITTON J, NEWCOMBE R, GILMAN M. Everything starts with an « E ». In : *Ecstasy papers* 1992 : 11-15
- POWER R, JONES S, KEARNS G, WARD J. Drug user lifestyles and peer education. *Druglink* 1995, 10 : 14-16
- POWER R, POWER T, GIBSON N. Attitudes et expérience de l'usage de drogues parmi un groupe d'adolescents londoniens. *Drugs Educ Prevention Policy* 1996, 3 : 71-80
- READHEAD S. Ecstasy : entreprise de plaisir et panique morale en Angleterre, In : Ehrenberg A et Mignon P (eds) *Drogues, politique et société*, Le Monde Editions/Ed Descartes, 1991, 368 pp
- RIETROSCH D, FACY F. Analyse des modalités de prise en charge ambulatoire de jeunes toxicomanes en fonction de leurs caractères sociologiques. *Soc Psychiatry* 1987, 22 : 107-112
- RIETVIELD. Living the dream : analysis of the rave phenomenon in terms of ideology, consumerism and subculture. Unit for low and popular culture. Manchester Polytechnic 1991
- ROSEMBAUM M et coll. Ethnographic notes on ecstasy use among professionnels. *Int J Drug Policy* 1989, 1 : 16-19
- ROSENZWEIG M. De nombreux usages. De nouvelles drogues. Entre représentation imaginaire et historicité. *Les Cahiers de Prospective Jeunesse* 1996, 1 : 3-11
- SAUNDERS N. Pour la défense de l'ecstasy. *Druglink* 1993, 8 : 16-17
- SAUNDERS N. E comme ecstasy, Ed du Lézard, Paris 1996
- SMITH AFM. Mad cows and ecstasy : Chance and choice in an evidence-based society. *J Royal Statistical Society Series A: Statistics in society* 1996, 159 : 367-383
- STEVENS J. *Storming Heaven : LSD and American Dream*. Heinemann, Londres, 1988

SURGERS J, D'HAUTHUILLE M, YARTSEVA O, KHOUDAKAEV A, BICHERON C et coll. Dossier sur la drogue. *Histoire et Actualité* 1994, 3 : 23-50

VALLEUR M. Conduites ordaliques et toxicomanie. CES de Psychiatrie, Kremlin Bicêtre, 1981

WARD J, PEARSON G. Recreational drug use and drug dealing in London. In : Korf D et Ripper H (eds) *Illicit Drug in Europe*, 1997

WATSON L, BECK J. Disciples du New Age : l'usage de MDMA comme aide à la recherche spirituelle. *J Psychoact Drugs* 1991, 23 : 261-270

ZINBERG N. *Drug, Set and Setting*. New Haven : Yale University Press, 1984

11

Média et ecstasy

L'existence de nombreux articles sur l'ecstasy et la diversité de leurs sources indiquent que ce produit est devenu un objet de préoccupation sociale. La question est de savoir l'usage que l'on peut faire d'un tel traitement médiatique, de quoi il est significatif et ce qu'il produit comme effet social.

Bien évidemment, les médias ne sont pas une description de l'état existant de la consommation. Mais l'hypothèse générale est que les médias écrits participent à la définition sociale des drogues en mettant en avant des usages, des groupes utilisateurs, des significations et en développant des argumentations à leur propos. Ils participent aussi plus précisément à la construction des drogues, ici l'ecstasy, comme problème social, en développant les risques sanitaires ou sociaux et en décrivant la mobilisation sociale existante ou nécessaire face à un nouveau phénomène qu'on pourra considérer soit comme un nouveau phénomène culturel, soit comme un fléau social.

Types de presse

La diversité des supports de presse marque par exemple le fait que l'ecstasy n'est pas le problème des pharmacologues, mais celui des membres ordinaires de la société. On en traite dans la presse de vulgarisation scientifique (type *Science et Vie*), dans la presse d'information générale (*Parisien Libéré*, *France Soir*, *Figaro*, *La Croix*), dans les hebdomadaires politiques et culturels (*Nouvel Observateur*, *Événement du Jeudi*, *Globe*), mais aussi dans la presse militante engagée dans la cause de la réduction des risques ou dans la presse de contre-culture (*Coda*, *Actuel*).

L'ecstasy apparaît donc sous la forme du fait divers (arrestation de trafiquants, overdose), sous la forme de l'article de fond (l'ecstasy comme symbole de nouvelles formes de socialisation), sous la forme de l'article scientifique (la composition du produit et ses effets cliniques) et sous la forme de l'article du militant de la réduction des risques (mieux connaître le produit que vous aimez consommer).

Ces différents traitements renvoient à des publics qui se distinguent aussi bien par la taille (le « grand public ») que par la proximité vis-à-vis du produit,

militants de la culture *techno*, monde professionnel concerné par la consommation, comme les journalistes, ou membres des catégories sociales dans lesquelles la consommation d'ecstasy est la plus fréquente, milieu des professions artistiques et intellectuelles travaillant dans le secteur de la culture populaire de masse : musique *pop*, stylisme, spécialement autour des années 1985-1988.

Cette division entre « grand public » et milieu des innovateurs culturels renvoie à un mouvement de popularisation de l'intérêt médiatique pour le produit, ainsi qu'à la différence entre les pays. On peut repérer deux grandes périodes de la production médiatique. D'abord le milieu des années quatre vingt : le premier article de réflexion sur l'ecstasy est publié en octobre 1985 par le magazine « branché » anglais, *the Face*, puis en France, *Actuel*, en 1987 et 1988, l'édition française du magazine *Rolling Stone* en avril 1990 et un dossier d'été du *Nouvel Observateur* durant le mois d'août 1989. Ensuite, on observe une diversification des supports et une extension vers la presse « grand public » à partir de 1992-93.

Panique morale, phénomène culturel ou réduction des risques

On peut dégager trois grandes tendances dans l'analyse de l'ecstasy.

Toute une partie participe de la panique morale entendue comme phénomène par lequel des groupes ou des pratiques sont vues comme des indicateurs significatifs d'un danger auquel est confronté la société ou une de ses parties. Il s'agit souvent du thème de la crise, sociale ou morale, et des difficultés à s'y confronter. L'ecstasy rejoint ici toutes les autres drogues. On y trouvera la presse d'information générale (*France Soir*), mais aussi la presse politique (*L'Humanité*). Les thèmes sont ceux du produit qui peut toucher n'importe qui, du risque épidémique et de l'escalade, de l'incapacité des pouvoirs publics à faire face à un fléau social, du complot des gros trafiquants ou de la descente aux enfers des consommateurs naïfs.

L'ecstasy est analysée comme élément d'une nouvelle culture. Ici, les analyses peuvent être différentes, liant ecstasy et culture *techno*, développant, selon les cas, l'aspect alternatif (nouveau mouvement communautaire) ou plutôt sa participation à la culture « gay » ou à l'hédonisme contemporain. On est assez proche ici de la perspective de la bonne drogue, non addictive et productrice d'effets sociaux positifs sur différents plans (esthétiques, relationnels...). On retrouvera ces articles dans la presse culturelle et contre-culturelle (*Actuel* ou *Nova*, *Coda*), mais aussi dans les hebdomadaires, comme le *Nouvel Observateur*, avec une tonalité militante (c'est un produit qui a des effets spécifiques et positifs qui permet d'entrer dans la nouvelle culture en gestation ou de transformer des comportements agressifs, ceux des hooligans par exemple, en

comportement pacifiques ainsi que le développe Actuel dans un article de 1987, reprenant des articles parus en Grande-Bretagne) ou avec une tonalité anthropologique (on y traite de la transe, du retour aux tribus, de la recherche d'une transcendance). On notera ici le renversement qui s'opère à partir de 1992-93 dans les hebdomadaires culturels, ou de style de vie, français. Le *Nouvel Observateur*, *Globe*, ou encore *Marie-Claire*, commencent à publier des dossiers qui mettent en cause l'ecstasy et présentent les récits d'anciens consommateurs faisant état de leurs expériences négatives du produit, et donc vont rejoindre les thématiques développées dans la presse d'information générale. Ici, l'étude de la presse peut laisser à voir que la question de l'ecstasy et la question des *raves* ou de la *techno* qui va avec est d'autant plus sensible que sont plus concernés les lecteurs ou les enfants des lecteurs de cette presse.

La perspective de réduction des risques n'est souvent pas loin de cette lecture en terme de phénomène culturel puisqu'on la trouve dans des revues de la mouvance techno ou de la culture « gay ». Le « savoir » scientifique peut être mobilisé pour indiquer les incertitudes concernant la composition du produit, mais aussi les différents risques encourus lorsqu'on consomme de l'ecstasy, des risques psychologiques aux risques physiologiques, et, donc, de toutes les précautions à prendre.

C'est un point important à souligner, à savoir que la perspective de l'autorégulation est présente dans les milieux usagers de l'ecstasy. Notamment, on relèvera de nouveau que le premier article prenant des distances ou invitant à considérer de manière moins positive l'ecstasy est paru dans *The Face* dès 1985.

Effets sociaux

On peut mettre en évidence quelques effets sociaux du traitement médiatique :

- le phénomène d'amplification sous plusieurs aspects : mettre ce qui est local ou particulier (cela concerne un petit groupe) au niveau global (cela concerne tout le monde) ; faire passer du fait-divers au problème de société ;
- entretenir des phénomènes de mobilisation et de contre-mobilisation ; sont en jeu ici le sens du chiffre (donner une estimation chiffrée), la mobilisation de l'expertise scientifique (les diagnostics pharmacologiques ou psychiatriques) ;
- symbolisation : en décrivant tous les aspects du phénomène (notamment les liens de l'ecstasy avec la musique techno, avec des modes), produire des équivalences comme ecstasy = techno = barbiche ou piercing ; c'est-à-dire peupler l'univers social de signes que chacun peut lire, manifestant l'expansion du phénomène ;

- dramatisation et scénarisation : mise en scène de récits, celui de l'escalade, celui de l'épidémie, celui de la lutte héroïque du bien (le travail des policiers) contre le mal.

En conclusion, au delà des différences entre les types de presse, on peut considérer que le traitement de la question de l'ecstasy par la presse est significatif de la manière dont on aborde en France des questions difficiles, notamment la question de l'usage des substances psychoactives et qu'on pourrait résumer sous la formule : des argumentations sans connaissance. Cela se traduit, par exemple par l'usage de données chiffrées non contrôlées par l'absence fréquente de mise en relation des discours tenus sur l'ecstasy et les faits vérifiables. Jusqu'à une date récente, n'ont jamais été abordées des questions « sociales » comme les liens entre le développement de la consommation d'ecstasy et celui d'une nouvelle problématique de l'économie nocturne ou encore la question spécifique de la place occupée par les adultes (les plus de vingt ans) dans le phénomène.

C'est autant la « faute » de la presse (absence d'investigation par souci de la spectacularisation, passage incontrôlé de la fascination à la dénonciation) que des « scientifiques » mobilisables par les médias (c'est-à-dire le faible développement de secteur de recherche).

BIBLIOGRAPHIE

- « Bienvenue à surprise » *Rolling Stone*, avril 1990
- « L'ecstasy en procès » *Globe*, février 1992
- « Ecstasy : la fête est finie » *Globe Hebdo*, février 1993
- « Le phénomène rave » *L'Humanité*, juin 1993
- « Rave. Des drogues parties ! » *France Soir*, juillet 1994
- « A quoi les jeunes ravent-ils ? » *L'Impatient*, septembre 1994
- « Ça avait la couleur du soda, c'était de l'ecstasy ! » *Le Parisien*, mai 1995
- « L'ecstasy en voie de banalisation ? » *La Voix du Nord*, juin 1995
- « Plongée dans l'état d'ecstasy » *Libération*, juillet 1995
- « Ecstasy : cette drogue qui déglissent les jeunes » Dossier *France Soir*, novembre 1995
- « Alerte à l'ecstasy. Morte à 18 ans » *Le Parisien*, novembre 1995
- « Ecstasy. La pilule qui use quand on s'en sert » *La Dépêche du Midi*, novembre 1995
- « Du malaise au coma » *France Soir*, novembre 1995
- « Combattre l'ecstasy par la rave » *Libération*, novembre 1995

- « L'ecstasy circule en soirée, l'organisateur est relaxé » *Libération*, janvier 1996
- « Ecstasy : une drogue qui tue » *Le Nouvel Observateur*, février 1996
- « Ecstasy, pilules de rêves » Dossier *Dernières Nouvelles d'Alsace*, mars 1996
- « La pilule ne passe pas » *France Soir*, avril 1996
- « La chimie blanchit les trafiquants d'ecstasy » *Libération*, mai 1996
- « Ecstasy : Rave new world » *The Quotidian*, mai 1996
- « Ras l'extase ! » *20 ans*, mai 1996
- « Les dangers affichés de l'ecstasy » *Lyon Figaro*, juillet 1996
- « La mort au bout de l'extase » *Science et Vie*, août 1996
- « L'ecstasy traquée dans les boîtes gay » *Libération*, octobre 1996
- « La consommation d'ecstasy se diversifie » *Le progrès*, décembre 1996
- « L'Observatoire des drogues ausculte les Français. L'héroïne recule mais l'ecstasy explose » *Ouest France*, décembre 1996
- « L'ecstasy en progression inquiétante » *La Voix du Nord*, décembre 1996
- « Drogue : ecstasy et cocktail sont à la hausse » *France Soir*, décembre 1996
- « La pub s'ecstasy » Dossier *Libération*, février 1997
- « XTC, nommée ecstasy » *France Soir*, février 1997
- « Ecstasy. Les dangers de la drogue du samedi soir » *Marie-Claire*, mars 1997
- « L'Europe sous la menace de l'ecstasy » *Le Figaro*, avril 1997
- « Ecstasy. Le poison des neurones » *Sciences et Avenir*, juin 1997

12

Médecins généralistes et consommateurs d'ecstasy

L'ecstasy est une drogue dont on mesure mal la diffusion dans notre pays. C'est un phénomène trop récent qui a eu peu de contact avec les institutions spécialisées et échappe à une observation régulière. Or les généralistes français rencontrent fréquemment les consommateurs de drogues (Charpak et coll., 1994 ; Riff et coll., 1996). Y aurait-il là une source d'observation quantitative ou qualitative nouvelle ?

Médecins généralistes : source d'informations ?

L'examen attentif de la littérature internationale ne met pas en évidence d'articles concernant la rencontre du généraliste avec l'utilisateur d'ecstasy. Les publications rapportent des observations venant essentiellement des services d'urgence généraux ou psychiatriques, ou bien font des synthèses de connaissances sur les intoxications. Le médecin généraliste apparaît plutôt comme le destinataire de recommandations (Beebe et Walley, 1989) de nature essentiellement clinique, présentant rarement une analyse globale du phénomène. L'ecstasy n'y est citée que parmi d'autres drogues. D'une manière générale, le médecin généraliste n'est pas considéré comme source d'informations sur les consommateurs de drogues de synthèse.

Seule, une étude britannique rétrospective (Donmall et Millar, 1993) apporte quelques éléments originaux. Il s'agit d'une première analyse des données de nombreux centres d'accueil et de services médicaux d'un grand territoire du Nord-Ouest de l'Angleterre autour de Manchester. Ces données couvrent à peu près 90 % de la population du secteur sur les années 1990 à 1992. Les informations recueillies concernent les usagers de drogue se présentant pour la première fois à un service donné ou se représentant au même service après une absence d'au moins 6 mois.

L'étude relate une augmentation générale (81 %) des contacts ainsi définis et une augmentation plus faible des nouveaux premiers contacts (59 %). Mais elle indique surtout une augmentation considérable (131 %) des observations

rapportées par des médecins généralistes, à la différence des autres intervenants et services, sans qu'il soit possible à ce jour de déterminer s'il s'agit d'une augmentation d'activité de ces médecins ou du nombre de généralistes déclarants. De manière analogue aux autres structures, les médecins généralistes révèlent que 1 % au moins de la population 15-44 ans prend contact avec un médecin en raison de problèmes de drogue (5581 en 1992). En ce qui concerne l'ecstasy, le nombre de nouveaux consommateurs enregistrés est passé en 2 ans de 38 à 295, soit 6 % des utilisateurs de drogue consultants, 35 % ayant moins de 20 ans. On note au passage que les consommateurs de LSD sont passés de 135 à 295, dont 40 % ayant moins de 20 ans et que l'augmentation du nombre des nouveaux consultants héroïnomanes est plus importante que celle des inclusions en méthadone.

De cette analyse où l'ecstasy est cependant étudiée de manière marginale, on retient que les généralistes anglais se sentent depuis quelques années davantage concernés et/ou deviennent davantage opérationnels. L'auteur rappelle cependant le contexte des années 90-92 où les généralistes ont tendance à prescrire de la méthadone plus souvent et pour une durée plus longue, sans en réduire les doses, ce qui peut expliquer la fréquence des consultations.

D'après cette étude britannique, le médecin généraliste peut contribuer au recueil de données et à la progression des connaissances sur les consommateurs de drogue en apportant des éléments de consultation.

Enquête auprès des médecins généralistes en France

Dans le cadre de l'expertise collective, une enquête parmi les médecins généralistes français sur la perception ambulatoire de la consommation d'ecstasy a été mise en place. Il est apparu intéressant de savoir si ce sont les généralistes habitués à rencontrer des toxicomanes qui reçoivent les consommateurs d'ecstasy plutôt que les autres médecins. Cette enquête a été menée avec le concours de l'ensemble des membres et correspondants de l'association « Généralistes & Toxicomanies ».

Méthode

Un échantillon de 205 médecins généralistes a été constitué à partir de 121 médecins appartenant à un réseau local de prise en charge de toxicomanes, en lien avec l'association nationale, « Généralistes & Toxicomanies » et de 84 médecins « témoins ». Ces derniers ont été choisis sur Minitel par la première lettre de leur nom et appariés avec celle des médecins du réseau G & T, de la même ville.

Ces deux groupes de médecins se répartissent de manière homogène entre trois types de villes (figure 12.1) :

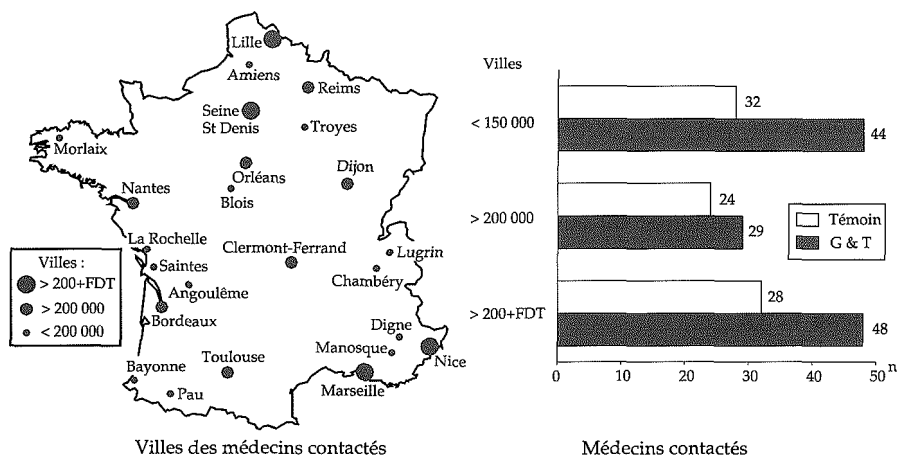


Figure 12.1 : Répartition géographique des médecins contactés dans le cadre de l'enquête (121 médecins G & T, 84 témoins).

- Villes de moins de 150 000 habitants : Bayonne, Amiens, Pau, Troyes, La Rochelle, Rochefort, Saintes, Chambéry, Angoulême, Digne, Blois, Lugrin, Manosque, Morlaix.
- Villes de plus de 200 000 habitants : Bordeaux, Toulouse, Nantes, Clermont, Dijon, Reims, Orléans.
- Villes de plus de 200 000 habitants à forte densité de toxicomanes (FDT) : Banlieue 93, Lille, Nice, Marseille. Ces dernières villes ont été répertoriées comme zones à plus forte prévalence pour les toxicomanies, à partir des enquêtes mesurant des indicateurs concordants (vente de stéribox, décès par surdose, prises en charges et interpellations) (Facy, 1996 ; OFDT, 1996).

L'enquête auprès de l'échantillon défini a été réalisée par téléphone sur la base du questionnaire suivant :

- Avez-vous eu des patients qui vous ont mentionné ou appris une consommation d'ecstasy ?
- Avez-vous eu des patients qui ont mentionné ou consulté pour un usage de drogue illicite ?
- Parmi eux, y en a-t-il eu dont le motif de consultation était des problèmes directement liés à la consommation d'ecstasy ?
- Le dernier patient ayant évoqué une consommation d'ecstasy est-il venu de son propre gré ou amené par un tiers, pour des problèmes de comportement ou plutôt somatiques ?
- Le dernier patient ayant évoqué une consommation d'ecstasy prenait-il d'autres drogues en même temps ?

- Avait-il pris, auparavant, d'autres drogues ?
- Les circonstances de ces prises étaient plutôt en « rave », en boîte, entre amis, seul, ou sans information ?

Résultats

Entre le 15 novembre et le 20 décembre 1997, 205 médecins généralistes ont été contactés par cinq confrères. Cette procédure d'appel explique, sans doute, le très bon score de réponse (95 %) par rapport à d'autres études (Charpak et coll., 1994). En effet, seulement 5 % des médecins ont refusé de répondre à la demande du confrère enquêteur. Les 11 refus sont particulièrement bien répartis (3-3-5) dans les trois types de villes. L'analyse des réponses concerne donc 194 médecins ayant accepté de participer à l'enquête (tableau 12.1).

Tableau 12.1 : Répartition des médecins réponders par groupe de villes.

Ville	< 150 000 (N = 73)	200 000 (N = 50)	200 000 + FDT (N = 71)
G & T (N = 111)	41	27	43
Témoin (N = 83)	32	23	28

Médecins et consommateurs de drogues

Parmi les médecins généralistes « témoins », 77 % (n = 64) déclarent avoir rencontré des usagers de drogues, au moins une fois. La quasi-totalité (95 %) des généralistes du réseau « G & T » (n = 105) est dans ce cas. Dans ce réseau G & T, 83 % des médecins ont rencontré plus de 10 fois des consommateurs de drogues. Dans le groupe témoins, 33 % des médecins n'ont rencontré qu'une seule fois ou pas du tout d'usager de drogues, 35 % en ont vu 2 à 10 fois, et 31 % plus de 10 fois.

L'étude de la répartition géographique des médecins généralistes « témoins » ayant rencontré des usagers de drogues met en évidence que la proportion de ces médecins est inversement proportionnelle à la dimension de l'agglomération et à sa densité en toxicomanes : 84 % pour les villes < 150 000 habitants, 74 % pour les villes > 200 000 habitants et 71 % seulement pour les villes > 200 000 habitants + FDT. Par contre, les médecins « G & T » rencontrant des usagers de drogue sont répartis de façon équivalente selon le types de villes (figure 12.2).

Concernant la fréquence des rencontres entre usagers de drogues et médecins généralistes, la figure 12.3 montre que l'on trouve plus de médecins habitués à ces rencontres (> 10 fois) dans les petites villes et dans les grandes villes où la densité de toxicomanes est élevée. Les rencontres épisodiques semblent se faire surtout dans les grandes villes moins touchées par les toxicomanies.

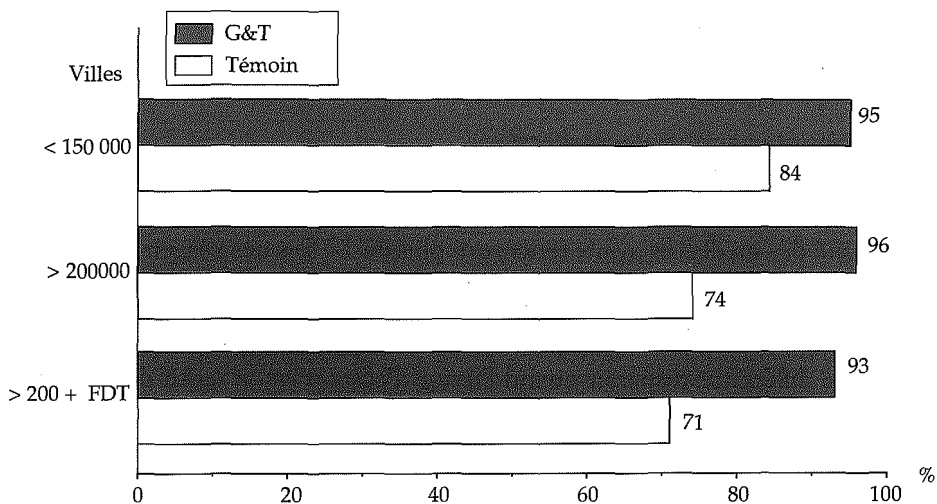


Figure 12.2 : Pourcentage de médecins rencontrant des usagers de drogues (105 médecins G & T, 64 témoins).

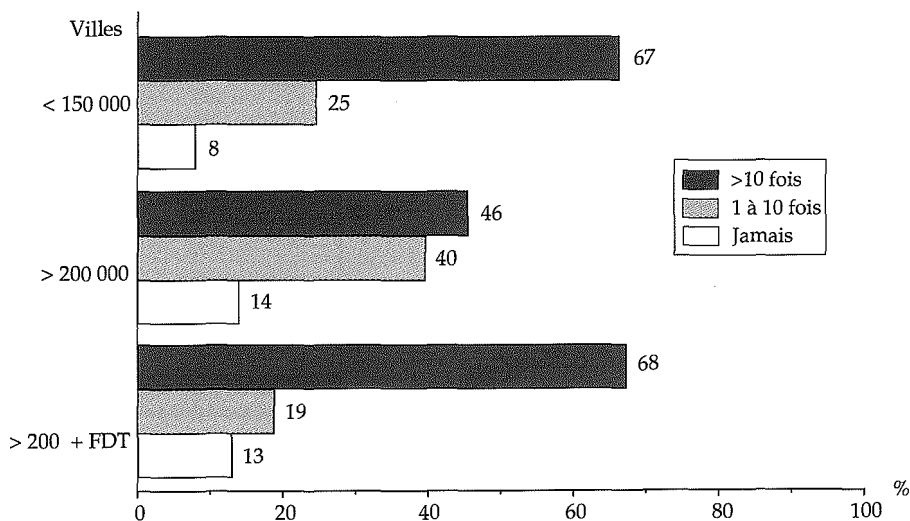


Figure 12.3 : Fréquence des rencontres médecins/usagers de drogues.

Ces différents aspects peuvent traduire l'existence de « filières » de prise en charge en zones à densité plus importante de toxicomanes. Ils montrent en outre que des généralistes formés et organisés se mettent à rencontrer davantage de toxicomanes. Ces données mettent en valeur le rôle du médecin

généraliste dans des régions peut-être un peu moins fréquentées par des consommateurs de drogues, mais certainement bien moins équipées de structures de soins.

Médecins et consommateurs d'ecstasy

Parmi les médecins ayant rencontré des usagers de drogues, 43 % (n = 72) rapportent une consommation d'ecstasy chez leurs patients. Plus précisément, la moitié des médecins ayant rencontré plus de 10 fois des usagers de drogues signalent avoir rencontré des consommateurs d'ecstasy. Plus de la moitié des médecins du groupe « G & T » (56 %) et 1/5 du groupe des médecins généralistes « témoin » ont connaissance de ces consommations. Cependant, cette dernière différence disparaît quand l'usage d'ecstasy est le motif de consultation, ce qui n'est pas très fréquent (31 %, n = 23). Il apparaît que l'utilisateur d'ecstasy consulte librement (20/23), généralement pour des problèmes de comportement (19/23), plus rarement pour des troubles somatiques (4/23).

Les médecins ayant rencontré des consommateurs d'ecstasy (figure 12.4) sont plus nombreux dans les grandes villes à forte densité de toxicomanes que dans les autres villes. Ce sont essentiellement les médecins formés (G & T) qui évoquent ces consommations. Une interprétation possible peut être, tout simplement, une meilleure capacité des médecins formés à s'enquérir de cet usage.

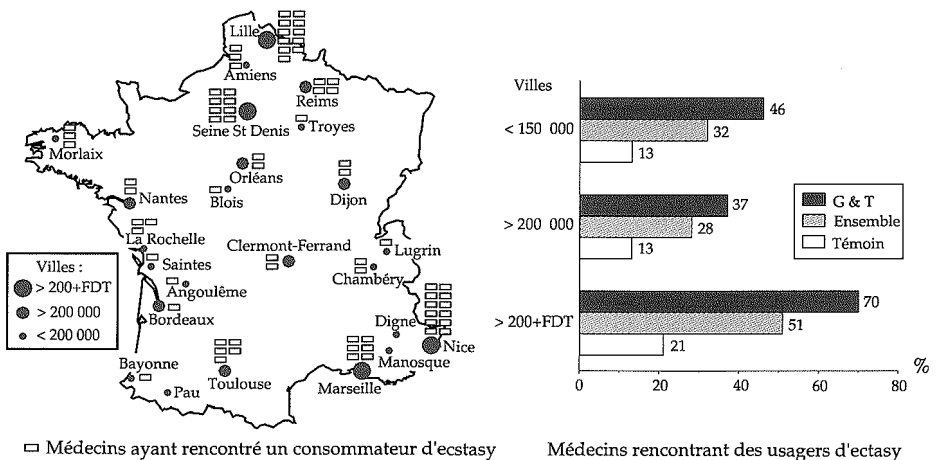


Figure 12.4 : Pourcentage de médecins rencontrant des consommateurs d'ecstasy (N = 72).

Les 72 médecins ayant rencontré des consommateurs d'ecstasy ont été sollicités pour rapporter les éléments de la dernière consultation à ce sujet. Les informations recueillies sont les suivantes :

- Les médecins rencontrant souvent (> 10 fois) des consommateurs d'ecstasy sont peu nombreux, 10 % seulement des médecins (7 sur 72)

- L'ecstasy est une drogue rarement utilisée seule (figure 12.5). En effet, 37 % des cas rapportés évoquent une association au cannabis, 20 % à l'alcool, 17 % à de multiples drogues, 11 % aux produits injectés, 9 % à la substitution opiacée et 9 % aux psychotropes. Seulement 9 % des cas ne font état d'aucune drogue associée.

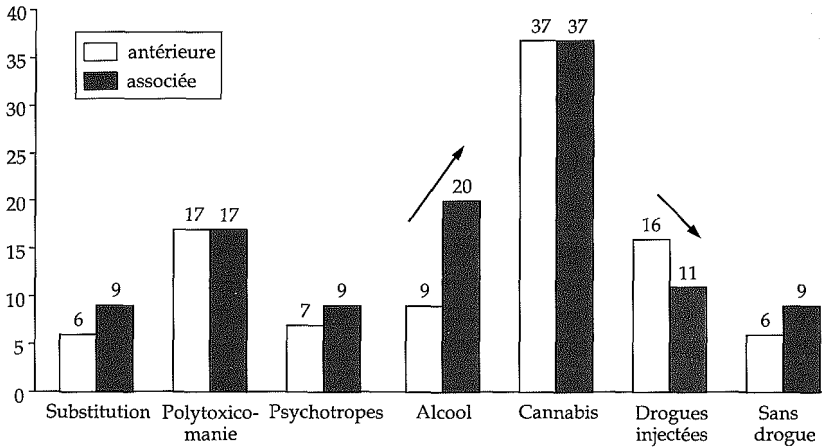


Figure 12.5 : Consommations antérieures ou associées à l'ecstasy.

- La consommation d'ecstasy fait souvent suite à d'autres usages (figure 12.5). On notera particulièrement que les prises d'opiacés injectés semblent diminuer avec l'usage d'ecstasy. Par contre, la fréquence de consommation d'alcool augmente et accompagne, nettement, la prise d'ecstasy.
- Les médecins généralistes rapportent que ces consommations ont surtout lieu dans des « raves-parties » (21 %). Cependant, si l'on cumule les usages « en boîte » (13 %), « entre amis » (11 %) ou « les deux » (5 %), on arrive à un pourcentage de 29 %. Seulement 5 % des usagers déclarent consommer seuls.

Discussion

On peut légitimement penser que les données concernant la consommation d'ecstasy sont vraisemblablement sous-estimées. Les médecins interrogés au moment de l'enquête indiquent qu'ils n'avaient pas pensé à poser simplement la question de la consommation d'ecstasy à leurs patients. Malgré l'aspect indirect du recueil des données, on peut retenir de cette enquête quelques éléments :

- Les généralistes, hors des réseaux « toxicomanie », sont consultés par des usagers de drogues, plus souvent dans les agglomérations moyennes ou petites que dans les grandes villes, et que dans celles à plus grande densité de toxicomanes.

- La formation et la mise en réseau de médecins autour de ces problèmes spécifiques de consommation s'accompagne d'une plus grande fréquence de consultation des usagers de drogues et d'ecstasy par rapport aux autres médecins. Dans ce cas, il n'y a pas de différence selon les zones géographiques.
- Près de la moitié des médecins ayant rencontré des usagers de drogue rapporte chez eux une consommation d'ecstasy. Les médecins qui rencontrent le plus souvent ces consommateurs se trouvent, essentiellement, dans des villes à plus forte densité de toxicomanes. Il reste cependant que l'enquête montre une grande diffusion géographique des consommateurs d'ecstasy.
- L'ecstasy est peu fréquemment un motif de consultation. Dans cette situation particulière, le consommateur ne choisit pas particulièrement un médecin de réseau et formé, à la différence du consommateur d'autres drogues.

En conclusion, cette enquête montre le fort potentiel clinique des médecins formés et reliés en réseau organisé ainsi que la possibilité de développer, avec l'ensemble des généralistes, une activité de sentinelle à réactivité rapide et à fort taux de réponse sur tout le territoire.

A la suite de cette étude, il est apparu que les médecins interrogés pour l'enquête sont devenus plus sensibles aux problèmes posés par l'ecstasy. La recommandation minimale peut être résumée ainsi : « Que chaque médecin généraliste pense à s'enquérir auprès de ses patients, jeunes adultes, d'une éventuelle consommation de drogue, et plus particulièrement d'ecstasy ». La rencontre au cabinet du médecin devrait être l'occasion de transmettre aux jeunes des éléments de prévention susceptibles d'être écoutés. Ceci suppose une information et une formation des médecins. Celles-ci seraient mieux perçues dans le cadre des réseaux locaux, et des études seraient nécessaires pour apprécier le type de réponses paraissant les mieux adaptées.

BIBLIOGRAPHIE

BEEBE DK, WALLEY E. Update on street drugs in Mississippi. Dept Family Med, Univ. med. Ctr., Jackson MS (USA). *J Mississippi State Med Assoc* 1989, **30** : 387-390

CHARPAK Y, BARBOT J, NORRY-GUILLOU F. La prise en charge des toxicomanes (héroïnomanes) par les médecins généralistes. *Rev Epidem Santé Publique* 1994, **42** : 224-234

DONMALL M, MILLAR T. Problem drug use in the north west 1990-1992. *Druglink* 1993, July/August : 8-10

FACY F. Toxicomanes consultants dans les institutions spécialisées. Etude épidémiologique 1993/1994. *Base de données en toxicomanie, INSERM-Unité 302*, 1996

GRAND-FILAIRE. Les médecins généralistes face aux conduites toxicomaniaques. *Santé Publique* 1993, **2** : 73-81

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues et toxicomanies, indicateurs et tendance. 1996, 127 pp

RIFF B, BEAUMADIER L, LAMERTYN N. Etude épidémiologique de 1 226 usagers de drogue accueillis en médecine générale dans le Nord-Pas-de-Calais. Rapport G & T 59/62. Dactylographié 1996, 27 pp

Synthèse

L'ecstasy (MDMA) fait partie d'un ensemble de drogues de synthèse, produits psychostimulants utilisés par de jeunes adultes dans le cadre d'un certain mode de vie. La rencontre avec un courant musical semble bien avoir décuplé sa diffusion dans les milieux de la jeunesse branchée, jusqu'à en faire un véritable « phénomène » qui est l'objet de préoccupation pour les différents acteurs de prévention. Analyser et valider les connaissances scientifiques disponibles sur le plan mondial représente une étape préalable indispensable à la mise en place d'actions de prévention. Il s'agit de présenter les caractéristiques du produit, de préciser les risques de sa consommation et les motivations et contexte de son usage, afin de donner des moyens pour combattre et/ou gérer son utilisation. Cependant, connaître les déterminants psychologiques qui induisent la consommation d'un tel produit est un autre aspect du problème, tout aussi important pour la prévention primaire, et qui n'a pas été abordé dans ce travail.

Dire que l'on ne sait rien aujourd'hui sur les risques de la consommation d'ecstasy serait faux, mais dire que l'on sait tout serait tout aussi faux. Les très nombreux travaux réalisés chez l'animal ont permis de comprendre le mécanisme d'action de la molécule de MDMA sur le système nerveux central. Démontrer chez l'homme, comme cela est fait chez le singe, l'atteinte neuronale irréversible demeure un enjeu capital, puisque peu de drogues peuvent entraîner de tels effets. L'analyse approfondie des données cliniques publiées permet de conclure à l'imputabilité de la molécule de MDMA dans l'apparition chez l'utilisateur d'un certain nombre d'effets toxiques à expression périphérique, en particulier lorsque l'analyse toxicologique confirme la présence exclusive de MDMA dans le sang ou les urines. Le syndrome d'hyperthermie, complication grave et immédiate, est dans ce cadre bien documenté, de même que d'autres pathologies comme les hépatites qui peuvent apparaître après plusieurs prises. En l'absence d'une mise en évidence directe de lésions neuronales, l'imputabilité très probable de la MDMA dans l'apparition de troubles psychiatriques et cognitifs ne peut être déduite que de l'observation de leur fréquence chez des consommateurs réguliers d'ecstasy. Si les effets psychotropes recherchés sont souvent dépendants du contexte d'usage, le plus souvent festif, les effets délétères semblent bien répondre à des susceptibilités individuelles dont les bases biologiques restent encore à définir. Savoir si la MDMA peut induire chez le consommateur une dépendance est également une question essentielle, que jusqu'à maintenant les travaux réalisés chez le rat n'ont pas permis de résoudre, tout en apportant la preuve des potentialités toxicomanogènes de la molécule. Même si une polyconsommation est très

souvent évoquée dans les travaux, il se dégage néanmoins un profil sociologique des consommateurs qui les différencie des usagers d'autres drogues comme l'héroïne.

L'« ecstasy » désigne théoriquement la MDMA, mais contient le plus souvent un mélange de substances aux activités différentes

D'un point de vue pharmacologique, la MDMA (3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine), chef de file des dérivés méthylènedioxyamphétamine, s'apparente aux psychostimulants. Molécule emblématique d'une famille de substances psychotropes aux propriétés voisines, toutes dérivées de la phényléthylamine, sa structure est proche de celles des neuromédiateurs comme l'adrénaline et la noradrénaline ou de celles d'alkaloïdes végétaux tels que l'éphédrine, isolée du genre Ephédra ou la cathinone, isolée du Khat.

Le brevet de la MDMA a été déposé en 1914 par la société Merck, comme substance pour maigrir, mais le produit n'a jamais été commercialisé. Il a été utilisé principalement dans le cadre de psychothérapies, jusqu'à son interdiction en 1985 par la *Drug Enforcement Administration* (DEA) américaine et sa classification comme produit stupéfiant de niveau I (c'est-à-dire dans la catégorie la plus restrictive réservée habituellement aux stupéfiants induisant une forte dépendance).

Dans les comprimés vendus sous l'appellation commune « ecstasy », d'autres produits sont retrouvés en plus ou à la place de la MDMA. Les analyses des comprimés effectuées dans le cadre médico-légal ont montré la présence :

- De molécules apparentées à la MDMA comme la MDA (méthylènedioxyamphétamine), la MDEA (méthylènedioxyéthylamphétamine), la MBDB (N-méthyl-benzodioxazolylbutan-amine), le 2-CB (4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine) ou un mélange de ces différents composés.
- De psychostimulants (amphétamine) ou d'hallucinogènes (LSD, kétamine).
- De stimulants n'appartenant pas à la famille des phényléthylamines (la caféine ou la pseudo-éphédrine), d'anabolisants (testostérone), d'analgésiques (paracétamol, aspirine), d'anti-paludéens (chloroquine).
- De substances inactives, comme des sucres.

L'excipient est généralement constitué par du lactose, du glucose ou du mannitol. Les impuretés résultant de la fabrication elle-même ne sont pas négligeables. Il n'est pas rare de retrouver, également, des précurseurs ou des intermédiaires de synthèse.

Les analyses quantitatives font apparaître une grande variabilité dans les concentrations de substances actives, allant de quelques mg à plus de 200 mg par comprimé. Les combinaisons de ces substances sont très variables. Le logo

représenté sur les comprimés n'indique ni une composition spécifique, ni une concentration définie. A ce jour, environ 250 types différents de pilules d'ecstasy ont été identifiés dans le monde, dont 120 en Europe.

La MDMA et son métabolite principal, la MDA, peuvent être identifiés et quantifiés dans les 24 heures dans les milieux biologiques tels que le sang, la salive et la sueur. Mais la recherche se fait le plus couramment dans les urines, par un dépistage immunologique suivi d'une confirmation par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse. Deux kits de sensibilité différente sont surtout commercialisés en France pour le dépistage immunologique. Il serait souhaitable de valider et d'homologuer les protocoles de recherche de produits listés comme stupéfiants et dont l'usage conduit à des conséquences médico-légales. L'utilisation des cheveux, marqueurs d'exposition chronique, présente plusieurs avantages en médecine légale. L'analyse segmentaire permet, en effet, d'établir le calendrier rétrospectif de la consommation. Cependant, les résultats quantitatifs doivent être analysés avec précaution.

Les tests de coloration effectués à partir des comprimés (« testing » proposé dans certains lieux de consommation) ne sont pas spécifiques, de nombreux produits pouvant en effet donner des colorations analogues. Ces tests peuvent, tout au plus, présumer de la présence de dérivés de type méthylènedioxyamphétamine.

Les effets immédiats les mieux connus de la MDMA sont une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique

La neuropharmacologie moderne permet de déterminer, avec précision, la nature et la fonction des protéines capables de reconnaître et de fixer la MDMA ainsi que de donner une mesure de l'affinité de cette fixation. L'affinité la plus forte est trouvée pour les sites de recapture de la sérotonine, comparativement aux affinités trouvées pour les sites de recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Ceci distingue la MDMA des psychostimulants comme l'amphétamine qui présentent une nette préférence pour ces derniers sites.

Les effets sur le système sérotoninergique sont les mieux décrits. La MDMA provoque un effet en deux phases : une libération importante de sérotonine, en stimulant un échange sérotonine-MDMA au niveau des terminaisons sérotoninergiques, suivie d'un épuisement des stocks de sérotonine au bout de quelques heures. La diminution en sérotonine cérébrale s'accompagne également d'une réduction d'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de sérotonine, réduction qui peut être beaucoup plus prolongée que celle du taux de sérotonine. Chez le rongeur et le primate, les

effets sur le système sérotoninergique sont généralement réversibles aux faibles doses, avec cependant des différences selon les espèces et les individus au sein d'une même espèce. Les neurones sérotoninergiques exercent un rôle modulateur sur les régions cérébrales motrices. L'effet de la MDMA sur le système sérotoninergique se traduit chez le rat par une hyperactivité locomotrice caractérisée par une déambulation automatique accompagnée d'un moindre intérêt de l'animal pour son environnement. Cependant, l'hyperthermie provoquée par la MDMA chez le rat ne résulte pas d'une augmentation de l'activité motrice, mais dépend bien de la température ambiante : à 24 °C, le rat manifeste une hyperthermie, mais une hypothermie à 11 °C. Les femelles semblent plus sensibles à l'hyperthermie. De nombreuses substances pharmacologiques entraînant une hypothermie atténuent les effets de la MDMA sur la déplétion en sérotonine.

La MDMA augmente également la libération de dopamine dans le cerveau selon le même mécanisme que celui décrit pour la libération de sérotonine, même si l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la dopamine est moins élevée que pour les sites de recapture de la sérotonine. Un deuxième mécanisme agissant aussi dans le sens d'une plus grande libération de dopamine est lié au fait que la sérotonine libérée dans l'espace synaptique par la MDMA excite les neurones dopaminergiques connectés à des fibres sérotoninergiques.

En plus de sa capacité à libérer la noradrénaline, la MDMA a une relativement haute affinité pour les récepteurs alpha 2 adrénergiques. Les effets cardio-vasculaires de la MDMA, mis en évidence chez l'homme, pourraient résulter de ses influences complexes sur la transmission noradrénergique au niveau du cœur et du système nerveux sympathique. Ainsi, la MDMA perturbe par un mécanisme similaire à celui de l'amphétamine les régulations exercées par le système végétatif périphérique, en agissant sur les voies noradrénergiques.

La MDMA agit également sur les fonctions endocriniennes de l'hypothalamus par l'intermédiaire du contrôle exercé par les voies et les récepteurs sérotoninergiques, en induisant un accroissement de la sécrétion de cortisol, de prolactine et, peut-être, de mélatonine.

A doses élevées et/ou répétées, la MDMA provoque chez l'animal une dégénérescence des terminaisons sérotoninergiques

Chez le rat soumis à un traitement chronique par la MDMA, une destruction sélective des terminaisons sérotoninergiques a été mise en évidence par ana-

lyse histologique. Ces destructions nécessitent des doses plus élevées que celles induisant les effets psychotropes chez l'homme. Les terminaisons dopaminergiques et noradrénergiques ne sont pas significativement touchées et d'éventuelles atteintes des autres systèmes de neurones ont été peu recherchées.

La sensibilité des terminaisons sérotoninergiques à la MDMA varie beaucoup d'une espèce à l'autre. Les primates semblent être particulièrement vulnérables puisque des singes écureuils, rhesus et cynomolgus traités par des doses relativement faibles de MDMA présentent des signes significatifs de destruction de leurs terminaisons sérotoninergiques. Aussi, même si une atteinte sérotoninergique n'a pas été démontrée de manière formelle chez les usagers chroniques d'ecstasy, les travaux effectués sur les primates non humains permettent d'avoir de fortes présomptions sur l'existence d'un tel risque. La sensibilité aux effets de la MDMA semble pouvoir varier selon les individus. Ainsi, certaines souches de rats sont-elles plus affectées que d'autres, en particulier en l'absence d'une enzyme hépatique qui dégrade la MDMA.

Les lésions sérotoninergiques créées par la MDMA diffèrent suivant les régions du cerveau. Les régions les plus riches en fibres épaisses, comme l'hypothalamus, perdent moins de terminaisons que les structures innervées par des fibres fines comme le cortex frontal. Chez le rat, la possibilité de repousse existe, mais la réinnervation ne semble pas identique à celle initiale. Chez le singe, cette repousse neuritique ne peut se produire en raison de l'atteinte létale du corps cellulaire : il s'agit donc d'une atteinte irréversible. Au mieux, on peut observer une substitution plus ou moins complète mais désorganisée par extension de terminaisons provenant d'autres neurones sérotoninergiques qui n'auraient pas été atteints.

Le mécanisme de la neurotoxicité de la MDMA sur les terminaisons et corps cellulaires sérotoninergiques n'est pas élucidé. Il ne semble pas que la MDMA soit directement responsable de cette toxicité. Il pourrait s'agir d'un métabolite produit en dehors du cerveau ou de neurotransmetteurs libérés par la MDMA, nocifs car présents en grande quantité. La dopamine est le neurotransmetteur le plus souvent incriminé, une relation semblant en effet exister entre la capacité à libérer la dopamine et la destruction des fibres sérotoninergiques. Même si on ne connaît pas la nature de l'agent toxique, on sait que chez un animal traité par la MDMA, les fibres sérotoninergiques subissent un stress oxydatif important. Dans les terminaisons et les corps cellulaires sérotoninergiques, des composés oxydants aux potentialités toxiques pourraient donc être des métabolites de la MDMA et/ou des dérivés de la dopamine.

Il est nécessaire d'insister sur le fait que l'atteinte neuronale peut demeurer masquée sur le plan fonctionnel. Des processus tels que le vieillissement pourraient aggraver cette atteinte, jusqu'à la rendre manifeste à travers l'apparition différée de signes pathologiques.

Chez l'animal, la MDMA a des potentialités toxicomanogènes

Les substances reconnues toxicomanogènes chez l'homme comme la cocaïne, l'héroïne, les amphétamines, l'alcool, la nicotine... présentent un certain nombre de caractéristiques communes pouvant être mises en évidence chez l'animal.

Au niveau neuronal, les substances toxicomanogènes entraînent une augmentation de la transmission dopaminergique au niveau d'une structure cérébrale sous-corticale, le noyau accumbens. Au niveau psychologique, elles produisent des sensations ou un état interne particulier qui est perçu comme agréable.

Différents déterminants liés aux propriétés pharmacologiques du produit et à ses modalités de consommation participent à la définition d'un état de dépendance. Les sensations perçues par l'animal, à la suite de l'administration d'une substance, peuvent être neutres, appétitives ou aversives. Selon leur nature, agréable ou non, elles seront recherchées ou évitées ; elles pourront être associées à un lieu (préférence ou aversion de place conditionnée) ou à une réponse comportementale (autostimulation électrique intracérébrale, auto-administration orale ou intraveineuse).

Un certain nombre d'animaux conditionnés à avoir un comportement particulier sous cocaïne ou amphétamines conservent ce même comportement quand ils sont soumis à la MDMA. Ces données montrent que certains effets de l'amphétamine ou de la cocaïne sont généralisables à ceux de la MDMA ; autrement dit, l'état interne (sensations) produit par ces substances est en partie semblable. Cette parenté d'effet est encore augmentée après une administration répétée de MDMA.

Comme les drogues toxicomanogènes, la MDMA a des propriétés appétitives. Cela a été montré dans un certain nombre de situations expérimentales classiquement utilisées pour l'étude de ces substances. Ainsi, la MDMA induit une recherche de l'environnement où elle a été administrée (préférence de place conditionnée), traduisant ses effets appétitifs. Elle abaisse le seuil de déclenchement d'un comportement d'autostimulation électrique du système de récompense dans le cerveau, ce qui est interprété comme une augmentation de la capacité à ressentir du plaisir.

Deux études réalisées chez le singe font état d'un comportement d'autoadministration intraveineuse de MDMA. Chez l'animal, l'autoadministration d'une substance constitue un bon index de ses potentialités toxicomanogènes : les animaux s'autoadministrent la quasi totalité des substances addictives chez l'homme. Cependant, il faut remarquer que les caractéristiques biocomportementales de l'autoadministration de MDMA n'ont pas été étudiées.

Aucun des facteurs connus pour influencer la prise de drogue comme le contexte environnemental, l'histoire ou le patrimoine génétique n'a été examiné.

Toute consommation d'un produit n'implique pas que le sujet soit dépendant. La dépendance¹ renforce et maintient cette consommation.

Les effets d'une substance peuvent être augmentés par la prise ou l'administration préalable d'un autre produit ou par tout type d'événement (le vécu du sujet). Dans ce cas, on parle de sensibilisation croisée. Une telle interaction peut se manifester pour des intervalles de temps courts ou très longs entre la prise de deux substances différentes. Elle implique que l'organisme ait gardé une mémoire, dans certains cas définitive, de la prise d'un produit ou d'un événement. Ce phénomène de sensibilisation, qui peut être observé à tous les niveaux de l'activité neuronale, mentale et comportementale, mériterait d'être étudié avec la MDMA, compte tenu du fait que les utilisateurs sont souvent polyconsommateurs.

Les consommateurs d'ecstasy décrivent parfois des manifestations indésirables

Les effets de stimulation apparaissent dans la demi-heure qui suit la prise de MDMA et peuvent durer de trois à six heures. Cependant, il faut noter que les réactions dépendent très largement du contexte, de l'individu et, il faut le souligner, de ses attentes.

Les effets subjectifs immédiats rapportés par les consommateurs sont un sentiment d'empathie, une ouverture d'esprit, une plus grande acuité mentale, une désinhibition, une diminution des défenses, une augmentation de la confiance et de l'estime de soi avec une meilleure acceptation des autres, une sensation d'euphorie, d'accroissement de l'énergie physique et de la vigilance. Certains de ces effets peuvent persister plus d'une semaine. L'ecstasy aurait des effets plus positifs sur l'humeur et le sentiment d'intimité que les amphétamines, mais serait moins stimulante. Les « *insight* » (capacité d'analyse immédiate de soi-même) sont, en revanche, nettement favorisés par l'ecstasy. L'ecstasy a la réputation d'être une *love drug*, même si elle est nuancée par le fait que le désir de convivialité semble l'emporter sur la dimension sexuelle.

1. Selon l'OMS, la dépendance physique correspond à "un état d'adaptation qui se manifeste par des troubles physiques intenses quand l'administration de la drogue est suspendue ou quand son action est contrariée par l'administration d'un antagoniste spécifique. Cet état est soulagé par une nouvelle administration de la même drogue ou d'une drogue à effet pharmacologique du même type". La dépendance psychique correspond à "un état dans lequel il existe un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique engendrant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir et pour éviter le malaise de privation". Le DSM IV met l'accent sur la notion de dépendance comportementale (addiction) plutôt que sur celle de dépendance physique.

Les effets désagréables les plus fréquemment observés sont des palpitations, une bouche sèche, des nausées, une perte d'appétit, des douleurs musculaires (trismus qui s'accompagne fréquemment d'un bruxisme pouvant persister plusieurs semaines), des céphalées, des sueurs, des vertiges, des tremblements, des paresthésies prédominantes au niveau des mains et de la face à type de fourmillement, d'engourdissement ou de sensation de chaud et froid, des troubles de la marche.

Les consommateurs peuvent présenter une altération de la conscience temporelle et des modifications de la perception visuelle, sous forme de flash de lumière. A dose psychoactive habituellement utilisée, la MDMA ne provoque pas d'hallucinations sensorielles. Contrairement aux hallucinogènes, les sujets ne ressentent pas de perte de contact avec la réalité. Certains troubles comportementaux peuvent apparaître après la prise d'ecstasy, tels qu'une hyperactivité motrice modérée et une augmentation du niveau de vigilance avec diminution du temps de sommeil total.

A la phase initiale de stimulation succède le plus souvent une phase d'irritabilité, d'angoisse, de fatigue et de troubles de la concentration, dans les jours qui suivent la prise.

L'ecstasy peut provoquer des troubles cognitifs, une diminution de la concentration et des troubles mnésiques objectivés lors de la passation de tests de mémoire. Les études menées chez l'animal pour explorer ces effets cognitifs sont encore peu nombreuses. Il a été montré que la MDMA et la MDEA entraînent une perturbation des capacités de filtrage auditif et visuel ainsi qu'une perturbation de l'estimation du temps chez le singe.

La MDMA est susceptible d'induire un syndrome d'hyperthermie rapidement fatal

L'intoxication aiguë à la MDMA se caractérise par un syndrome d'hyperthermie associé à une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une défaillance viscérale multiple.

Ce tableau clinique peut associer, dans sa phase d'installation, un état d'agitation, des sueurs profuses, une tachycardie et une hypertension ou une hypotension artérielle. L'hyperthermie apparaît 4 à 5 heures après la prise et augmente rapidement, pouvant atteindre 42 °C. Si elle dépasse ce seuil, le pronostic est fortement compromis. Les signes neurologiques sont variables dans leur expression et leur durée. Ils peuvent se manifester par une perte de conscience, un coma léger ou, au contraire, profond, une hypertonie musculaire avec trismus et une mydriase réactive. Des convulsions peuvent apparaître durant cette phase, favorisées par l'hyperthermie, sous forme de crises généralisées, transitoires, répétitives.

Ces symptômes représentent une urgence thérapeutique. Même avec une prise en charge en soins intensifs, l'évolution peut être fatale et conduire au décès en moins de 24 h. Le dantrolène à la dose de 1 mg/kg, exceptionnellement renouvelé 1 à 2 fois, en association avec les mesures de refroidissement et les traitements symptomatiques de réanimation, peut limiter la rhabdomyolyse et l'hyperthermie. A côté des formes foudroyantes, il a été rapporté des formes graves avec des troubles durables de la conscience, une hyperthermie prolongée ou récidivante et une atteinte viscérale qui peuvent également aboutir au décès ou à des séquelles importantes. Enfin, des formes mineures s'accompagnant de troubles de la conscience avec crises convulsives sont susceptibles de régresser en quelques jours sous traitement.

L'intoxication aiguë n'est pas dose dépendante. La sévérité des complications n'est corrélée ni à la dose absorbée, ni au taux plasmatique de la MDMA. Les formes les plus sévères peuvent survenir après une prise unique d'un seul comprimé d'ecstasy ou après plusieurs prises antérieures bien tolérées. Cette toxicité aiguë affecte une population sans doute très limitée, jusque-là en bonne santé et non dépistable actuellement. Elle révèle vraisemblablement une prédisposition individuelle pouvant avoir un support génétique.

Les hypothèses physiopathologiques avancées pour expliquer le syndrome d'intoxication à la MDMA résultent, à la fois, des effets connus de la MDMA sur les systèmes monoaminergiques centraux et des parentés cliniques observées avec le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques. L'hypothèse sérotoninergique est privilégiée. Mais, pour certains auteurs, le système dopaminergique serait également impliqué. En fait, ces trois syndromes pourraient constituer les variantes cliniques d'un « spectre » d'effets secondaires communs à l'ensemble des molécules affectant la balance sérotonine/dopamine.

La parenté du syndrome d'intoxication à la MDMA avec le coup de chaleur d'exercice et l'hyperthermie maligne est également discutée. Certains auteurs considèrent que l'ensemble de ces syndromes déclenche une entité physiologique commune, appelée « syndrome du stress thermique », caractérisée par une crise d'hypermétabolisme cellulaire impliquant un dysfonctionnement musculaire dans la régulation du calcium intracellulaire. On ne sait pas pourquoi le muscle est prioritairement atteint.

Il faut souligner l'importance, dans la survenue de ces troubles, de certains facteurs favorisants, comme le contexte d'usage d'ecstasy. L'hyperthermie maligne a été le plus souvent observée chez des sujets ayant consommé de l'ecstasy lors de « rave-parties ». L'activité physique intense, la température ambiante élevée et la perte hydrique non compensée par une réhydratation adéquate sont des facteurs qui peuvent contribuer à intensifier l'effet direct de la MDMA sur la thermogénèse. La consommation d'alcool, d'autres produits toxiques, de boissons riches en acides aminés (*smart drinks*) et de médicaments (IMAO en particulier) en association avec l'ecstasy peuvent également potentialiser les effets toxiques de la MDMA.

La MDMA peut être à l'origine de troubles organiques de gravité variable

La MDMA peut provoquer divers troubles organiques rapportés par quelques études. Plusieurs cas d'hépatites ont été décrits dans un contexte d'usage d'ecstasy. Certaines atteintes hépatiques surviennent au cours du syndrome d'hyperthermie, lors des défaillances multiviscérales. D'autres cas sont des hépatites isolées, la symptomatologie apparaissant 8 à 15 jours après la prise d'ecstasy. Le médecin doit penser à cette étiologie devant toute hépatite dont l'origine virale a été écartée, chez un adolescent ou un adulte jeune. L'atteinte hépatique débute progressivement par un ictère associé à une cytolyse évoluant progressivement vers une insuffisance hépato-cellulaire avec encéphalopathie. Malgré une greffe hépatique, certains patients décèdent. Chez les consommateurs au long cours, l'évolution vers la stéatose et la cirrhose est à redouter. Le mécanisme de cet effet toxique hépatique n'est pas élucidé. Certains auteurs suspectent l'existence d'une population à risque (5 à 10 % des caucasiens) présentant un déficit en une cytochrome oxydase, la P450 II D6. La présence de contaminants dans les comprimés est également évoquée. La prédominance féminine, dans cette entité clinique, nécessite la recherche de facteurs particuliers.

Quelques cas d'hyponatrémie ont été rapportés. Il s'agit d'hyponatrémie grave avec encéphalopathie. Les manifestations cliniques centrales, de constitution progressive, peuvent être confondues avec un sommeil et retarder la prise en charge médicale. Plusieurs causes ont été évoquées : une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, une prise de boissons trop abondante due à une soif mal régulée et/ou à un comportement compulsif sous MDMA. Le traitement est celui de l'œdème cérébral et de la réanimation intensive, avec correction des troubles électrolytiques.

D'autres manifestations cliniques sont signalées. Les troubles cardiaques (tachycardie sinusale, troubles du rythme) sont favorisés par l'effet chronotrope positif de la MDMA, les troubles respiratoires et métaboliques ou l'état antérieur du sujet. Des lésions rénales peuvent être la conséquence de la déshydratation.

Quelques rares cas d'accidents neurologiques aigus ont été décrits, pour lesquels la responsabilité de la MDMA reste à démontrer. Plusieurs cas d'accident vasculaire cérébral d'origine ischémique, de thrombose du sinus veineux cérébral, d'hémorragie cérébrale ou de vascularite cérébrale ont été publiés, dont le diagnostic a été confirmé par imagerie cérébrale. En l'absence d'une analyse toxicologique, l'imputabilité de la MDMA est évoquée d'après les éléments suivants : concordance de temps entre la prise et la survenue des troubles, symptômes évoquant un syndrome d'intoxication et absence de facteurs de risque, d'antécédents personnels ou familiaux particuliers ou

d'autres facteurs étiologiques. Pour certains cas, il faut noter la prise concomitante d'autres toxiques (alcool, cannabis, LSD) qui peuvent jouer un rôle potentialisateur. Enfin, il peut exister des conditions pathologiques associées qui favorisent la survenue de ces troubles.

La prise de MDMA peut être responsable de complications psychopathologiques immédiates ou différées

Les complications psychopathologiques surviennent soit immédiatement après la prise de MDMA, soit dans les jours, voire les mois qui suivent. Elles sont décrites après une première prise ou chez des usagers réguliers. Dans ces observations, les sujets consomment de l'ecstasy pratiquement toujours en association avec du cannabis et de l'alcool, parfois avec de la cocaïne et plus rarement, de l'héroïne. Ces associations peuvent favoriser l'apparition de troubles mentaux qui persistent malgré l'arrêt de la consommation. L'analyse des cas montre que la prise d'ecstasy peut précipiter un état pathologique chez un sujet sans signes, psychopathologiques apparents. Cependant, la question se pose de savoir si la MDMA peut induire *de novo* un trouble psychiatrique. Il faut noter que dans la plupart des cas rapportés, les données sont recueillies à partir d'un entretien libre avec le patient, sans utilisation d'instruments d'évaluation standardisés, sans examen systématique de tous les membres de la famille. Les effets à long terme sont encore largement inconnus. Peu d'usagers signalent les troubles cliniques non aigus à un médecin, d'où vraisemblablement une sous-notification de ces manifestations.

Les troubles anxieux se manifestent, le plus souvent, sous forme d'une crise aiguë d'angoisse survenant peu de temps après la prise d'ecstasy, et pouvant revêtir l'aspect d'une véritable attaque de panique avec son cortège de manifestations psychiques et somatiques. Cette crise d'angoisse peut rester isolée ou évoluer vers un état d'anxiété persistante. L'évolution peut aussi se faire vers un authentique trouble panique pouvant s'enrichir secondairement d'autres troubles psychopathologiques (agoraphobie, syndrome dépressif, conduites de dépendance). Les traitements pharmacologiques classiques (antidépresseurs sérotoninergiques, alprazolam, bêta-bloquants) sont généralement efficaces.

Des réactions dépressives sont fréquentes après la prise d'ecstasy. Elles régissent généralement spontanément en quelques jours. Des dépressions sévères, de type mélancolique, peuvent cependant survenir, parfois à distance de la prise de la drogue.

Les flashs-back se caractérisent par le fait d'éprouver à nouveau un ou plusieurs des symptômes ressentis au cours de l'intoxication par une drogue, alors

que la prise a cessé. Ces phénomènes, récurrents et de durée habituellement brève, associent des troubles de la perception (illusions ou hallucinations) et une anxiété plus ou moins importante, pouvant s'accompagner d'autres symptômes (dépersonnalisation, confusion, désorientation temporo-spatiale). Si les formes légères et transitoires sont fréquentes, les formes sévères peuvent perdurer durant plusieurs mois et entraîner une gêne importante. Ces manifestations sont à rapprocher de celles induites par le LSD.

Les troubles psychotiques sont répertoriés sous des appellations diverses : psychose paranoïaque, psychose atypique récurrente, psychose chronique atypique. Sur le plan clinique, les idées délirantes dominent, essentiellement à thèmes de persécution, jalousie, infidélité, référence. Ces idées délirantes génèrent en général une anxiété importante. D'autres manifestations peuvent s'y associer : troubles du comportement, troubles perceptifs, troubles cognitifs, expériences de dépersonnalisation et de déréalisation. Ces troubles répondent en général favorablement au traitement neuroleptique. Dans certains cas, l'épisode aigu peut régresser spontanément en quelques jours après l'arrêt du produit. L'évolution se fait le plus souvent sur un mode chronique avec des phases d'exacerbation, parfois favorisées par une nouvelle prise d'ecstasy, entrecoupées de périodes de rémission.

Les troubles du sommeil sont bien connus et peuvent persister longtemps. Il s'agit d'insomnies (difficultés d'endormissement), inversion du rythme veille/sommeil, cauchemars, hallucinations hypnagogiques, bruxisme. Les études contrôlées mettent en évidence une diminution de la durée totale de sommeil et une diminution significative de la durée du sommeil lent.

Concernant les hypothèses physiopathologiques de ces troubles, tous les auteurs font référence aux données expérimentales obtenues chez l'animal concernant les effets de la MDMA sur le système sérotoninergique. Ces effets peuvent être regroupés en deux phases : l'effet de déplétion intraneuronale aiguë et la phase neurotoxique se caractérisant par la dégénérescence des neurones sérotoninergiques, qui pourrait être liée à l'action d'un métabolite de la MDMA. Chez l'homme, les effets de la drogue ne peuvent être appréhendés qu'indirectement à partir de l'observation clinique. Certains arguments cliniques pourraient plaider en faveur de l'hypothèse sérotoninergique.

D'autres mécanismes d'action peuvent également être évoqués. Les troubles psychotiques décrits partagent avec les psychoses amphétaminiques de nombreuses caractéristiques communes tant sur le plan clinique qu'évolutif. Ces similitudes suggèrent l'intervention du système dopaminergique dont le fonctionnement peut être altéré par la MDMA. La MDMA modifie aussi le fonctionnement de certains systèmes peptidergiques intervenant dans de nombreuses fonctions physiologiques et impliqués dans les troubles schizo-phréniques.

Depuis une dizaine d'années, on assiste en Europe à un développement du phénomène « ecstasy »

La popularité de l'ecstasy est associée à l'émergence d'un nouveau style de musique électronique rapide appelé « acid house », « rave » ou « techno » qui a diffusé en Europe et en particulier en Angleterre. Le lien entre l'ecstasy et ce courant musical est issu des premières consommations de MDMA dans quelques clubs de New-York, Chicago, Detroit, spécialisés dans la *house* et *soul* musique. Au début des années 1980, la consommation d'ecstasy est apparue dans les clubs londoniens. Elle est arrivée ensuite sur le continent, notamment en Espagne et à Ibiza, accompagnant des formes spécifiques de tourisme pratiquées par de jeunes anglais. Depuis la fin des années 1980, on constate l'apparition d'une véritable culture « rave » à travers l'organisation de fêtes musicales rassemblant plusieurs milliers de jeunes dans différents pays d'Europe.

Ce n'est pas la première fois qu'un nouveau type de consommation de drogue apparaît lié à un courant musical (musique rock en 1960 et 1970, punk rock en 1980). Ce qui est remarquable, ici, c'est la rapidité avec laquelle ce phénomène s'est développé à travers plusieurs pays. Le développement en Europe de la technologie électronique a contribué à donner toute son ampleur à ce courant musical exploité par diverses industries. La population jeune peut ainsi accéder aux nouvelles modes par le disque, la télévision par satellite, les magazines et le réseau Internet.

En dépit de la vitesse de transmission et de transformation des mouvements culturels à l'intérieur des pays européens, les changements dans les goûts musicaux et les habitudes de consommation de drogues apparaissent plus rapidement dans certains pays que dans d'autres. Au début des années 1990, les « rave parties » étaient liées à la fois à l'expérience de l'ecstasy comme drogue de « transe collective » et comme drogue énergétique permettant de danser toute la nuit. Il existe maintenant d'autres contextes d'usage d'ecstasy. Dans certains pays, cet usage est associé aux soirées dans les boîtes de nuit, dans les appartements ou dans les clubs à la mode qui attirent différents publics d'adultes, utilisant ces clubs comme lieux de rencontre.

Enfin, dans quelques pays comme l'Italie, l'Angleterre et les Pays-Bas, l'ecstasy a été associée à la fréquentation des matchs de football.

Les prévalences de consommation de l'ecstasy varient de 10 % en Angleterre à moins de 1 % dans d'autres pays

Le système de surveillance des usages de drogue et de toxicomanies est insuffisant et hétéroclite en Europe et ne rend pas toujours compte des consommations de drogues de synthèse. Les consommateurs de ces drogues ne

sont pas nécessairement repérés par les indicateurs existants. Les changements rapides de la nature des drogues synthétiques augmentent encore les difficultés d'observation.

Les statistiques sanitaires, provenant des lieux de soin aux toxicomanes (essentiellement héroïnomanes), ne mettent pas en évidence ce phénomène parce que les consommateurs d'ecstasy ne se rendent que très rarement dans ces lieux. D'autre part, quand ils ont recours aux soins, la prise d'ecstasy est souvent associée à d'autres produits.

La rapidité des changements intervenant dans ces types d'usages ne facilite pas la mesure de la prévalence de la consommation. Les enquêtes en population générale mesurent la prévalence à l'aide de deux indicateurs, la consommation au cours de la vie et la consommation au cours de l'année précédente. La valeur révélée par le premier indicateur est en fait la résultante des comportements successifs de différentes générations au cours du temps.

La consommation d'ecstasy est rapportée dans tous les pays européens, mais la chronologie et les ordres de grandeur varient considérablement. Dans des pays comme l'Angleterre, l'Espagne et les Pays Bas, la consommation d'ecstasy est déjà ancienne et les prévalences au cours de la vie sont relativement élevées. Dans d'autres pays, la consommation est négligeable. Mais, dans beaucoup d'enquêtes, la consommation d'ecstasy n'était pas recherchée jusqu'à très récemment. Dans l'ensemble des pays européens, les amphétamines apparaissent, toujours, comme le second produit illicite consommé après le cannabis.

Mesurée dans la population générale (15-75 ans), la prévalence varie de 1 % à 3 % dans les pays européens. Elle est nettement plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes. D'après les enquêtes récentes, réalisées en Europe, la prévalence de consommation parmi les 15-16 ans est plus importante en Angleterre que dans les autres pays. Elle est proche de 10 % chez les garçons et de 7 % chez les filles, alors qu'elle n'atteint pas 5 % et 1 % respectivement dans les autres pays. La prévalence est encore plus élevée chez les jeunes adultes de 18-25 ans, estimée à 13-18 % au Royaume-Uni. Les données de la plupart des pays indiquent que les jeunes qui consomment de l'ecstasy ont également expérimenté d'autres produits psychoactifs, licites ou illicites.

Les enquêtes auprès des populations exposées (qui fréquentent des boîtes de nuit ou des rave-parties) suggèrent de hauts niveaux de consommation. Une enquête conduite en 1995, à Amsterdam, chez les jeunes fréquentant les boîtes « disco », montrait une prévalence de consommation au cours de la vie de 52 % et une prévalence de consommation au cours de la dernière année de 41 %. Un dépistage réalisé en Belgique, après une soirée « rave », mettait en évidence 30 % de sujets positifs à la MDMA.

La mortalité associée à la consommation des drogues de synthèse est faible par rapport à celle attribuée à la consommation d'autres drogues illicites comme les opiacés. Le nombre de décès causés par l'ecstasy, depuis son apparition, est estimé entre 50 et 100 en Angleterre et ce chiffre peut être mis en relation

Prévalence (%) de l'usage d'ecstasy dans la population générale (données de European Monitoring Centre for Drug Addiction - EMCDDA).

Pays	Année	Age	Prévalence au cours de la vie (%)
France	1995	18-75	0,7 ¹
Allemagne (Ouest)	1995	18-59	1,6
Espagne	1995	15-70	1,8
Pays-Bas (Amsterdam)	1994	> 12	3,1
Angleterre	1996	16-59	3,0

¹ : ecstasy + amphétamines.

Prévalence (%) de la consommation d'ecstasy en population scolaire (données de l'EMCDDA).

Pays (Ville)	Année	Age	Prévalence au cours de la vie (%)
Autriche (Vienne)	-	15-18	5,6
France	1995	20-22 garçons	1,9
		20-22 filles	1,1
Allemagne (Munich)	récemment	14-24 garçons	4,0
		14-24 filles	2,3
Pays-Bas (Amsterdam)	1993	> 14	5,0
Espagne	1994	14-18	3,5
Royaume-Uni	1996	15-16 garçons	9,2
		15-16 filles	7,3
Ecosse	1993	> 14	7,0

avec la forte prévalence de consommation dans ce pays. Le nombre de décès par ecstasy recueillis dans les autres pays européens est très faible (au maximum, une dizaine), mais il est probablement sous-estimé en raison des difficultés à identifier les causes du décès et de la complexité des circuits d'informations médico-légales.

En France, la proportion de jeunes adultes ayant consommé de l'ecstasy au moins une fois pourrait atteindre 5 %

Arrivée en Europe au cours des années 80, l'ecstasy s'est répandue en France, au début des années 1990, auprès d'un public jeune, en lien étroit avec le phénomène culturel et social représenté par le courant musical « techno ». L'ampleur de sa diffusion est encore difficile à évaluer.

Les données de prévalence en population générale, disponibles en France, sont issues du Baromètre Santé du CFES. En 1995, sur un échantillon de 2 000 individus, représentatif de la population de 18 à 75 ans, il y aurait une prévalence de consommation d'ecstasy et d'amphétamine de 0,7 % au cours de la vie et de 0,3 % au cours de l'année. Ceci représente, très approximativement, 300 000 individus ayant consommé ecstasy ou amphétamines au cours de leur vie.

L'enquête, effectuée par le service de santé des armées, dans les centres de sélection, donne des indications sur la consommation des jeunes hommes âgés de 18 à 23 ans. Les résultats obtenus à partir d'un échantillon de 2 800 individus révèlent que près de 4 % ont essayé l'ecstasy en 1996 et que plus de 1 % en consomment régulièrement. Au total, environ 5 % en ont consommé au moins une fois. Ces chiffres sont en nette augmentation par rapport à 1995.

Une étude longitudinale, menée en milieu scolaire auprès des 20-22 ans (INSERM, U 169), montre que 1,9 % des garçons et 1,1 % des filles auraient déjà fait l'expérience de l'ecstasy (70 % en ont pris une fois ou deux). Cela ferait, au total, environ 120 000 personnes ayant pris au moins une fois de l'ecstasy. L'usage d'ecstasy est la plupart du temps associé ou précédé par la consommation de produits licites (alcool, tabac) ou illicites (cannabis).

Les données recueillies chez les toxicomanes en traitement fournissent un indicateur indirect du champ de substances disponibles sur le marché de la drogue. Cet indicateur est, également, décalé dans le temps, car les recours aux soins ne se produisent qu'après plusieurs années d'usage des drogues.

Dans trois enquêtes menées en France chez des toxicomanes (INSERM, U 302), l'ecstasy est repérée en produit associé, parmi les 4 premiers produits principalement utilisés, à raison de 3,8 % en milieu pénitentiaire, 2,5 % en centres de soins et 2 % dans les programmes de traitement avec la méthadone. Ces enquêtes montrent que les usages d'ecstasy ont lieu dans un contexte de polytoxicomanie et sont plus souvent observés chez les toxicomanes en moyenne plus jeunes, surtout des hommes ayant des conditions socio-économiques et culturelles plus favorables que celles des héroïnomanes traditionnels. Les usagers d'ecstasy, parmi les toxicomanes, tendraient à apparaître comme des sujets moins gravement atteints par l'ensemble des troubles associés à la dépendance, en terme de morbidité (maladies infectieuses) et d'insertion sociale.

Malgré une grande imprécision, les statistiques répressives rendent compte de l'émergence du phénomène et de son évolution. En France, les interpellations pour usage d'ecstasy ont été multipliées par un facteur 36 entre 1990 et 1996. De la même manière, les statistiques sur les saisies donnent une idée de la pénétration du produit sur le territoire français. Entre 1990 et 1996, le nombre de doses saisies est passé de 13 000 à 349 000.

Les consommateurs d'ecstasy sont surtout des jeunes hommes, bien intégrés socialement

Pour savoir qui consomme de l'ecstasy, il semble nécessaire de recourir à plusieurs approches, données d'interpellations, études ethnographiques et sociologiques, dans la mesure où cette consommation n'est pas liée à une identité sociale spécifique des usagers ou à des pratiques repérables. Les usagers ne sont pas inscrits dans les circuits médico-légaux de la toxicomanie.

D'après les données d'interpellations de 1997, il s'agit, en France, d'une population jeune (72 % des usagers interpellés ont entre 18 et 25 ans). La proportion de mineurs (2,6 % en 1997) reste négligeable, contrairement à ce qui est observé chez les sujets interpellés pour usage de cannabis. La sur-représentation masculine est une constante des interpellations pour usage de stupéfiants. Elle apparaît cependant moindre dans le cadre de l'ecstasy. La proportion de femmes interpellées pour usage d'ecstasy est deux fois plus élevée que dans le cas du cannabis.

Ces données nationales, issues des statistiques policières, montraient jusqu'à 1996 une plus grande insertion professionnelle des usagers d'ecstasy par rapport aux consommateurs de cannabis ou d'héroïne. Cependant, une tendance à la baisse des actifs est repérable (de 55 % en 1993 à 33 % en 1997), peut-être en liaison avec l'augmentation de consommation chez les lycéens et étudiants classés comme non-actifs. Ceci pourrait traduire un débordement de l'usage d'ecstasy au-delà du cercle restreint des *raves*. Les caractéristiques socio-démographiques des personnes interpellées apparaissent très proches de celles des usagers de LSD.

Les modes de recueil de données permettent de penser que la consommation d'ecstasy est un phénomène sous-estimé en France. Concernant les représentations sociales, l'ecstasy, circulant dans les établissements « bien fréquentés » et « les quartiers résidentiels », est associée au monde de l'intégration, alors que l'héroïne renvoie au monde des quartiers pauvres et de la relégation. Cependant, la population consommatrice est vraisemblablement plus diversifiée et probablement en train d'évoluer. L'ecstasy reste néanmoins une drogue du week-end. Elle s'inscrit dans une organisation du temps libre, une mobilité en bande, une recherche de sensations authentiques. Par comparaison, en Angleterre et à Londres en particulier, la diffusion de l'ecstasy est transversale aux classes, aux races et aux communautés, allant vers un mode de consommation où les lieux et les rencontres sont décisifs.

En 1997, l'étude ethnographique menée avec le soutien de l'observatoire français des drogues et toxicomanie (OFDT) sur les sites de Paris, Lille (IREP) et Bordeaux (CEID) renseigne sur les modes de consommations, les modes de vie et le contexte d'usage de l'ecstasy. L'enquête menée en Gironde, auprès de plus d'une centaine d'usagers indique que la première prise d'ecstasy se situe, autour de 23 ans, dans un cadre collectif (fête privée, rave-partie, boîte de

nuit, concert, bar). Elle est très souvent associée à d'autres produits (surtout alcool et cannabis) et acceptée pour la recherche de nouvelles expériences (30 %), pour mieux participer à la fête (25 %) ou pour faire plaisir (17 %). La majorité des usagers connaît le produit avant la première prise, surtout par les amis (91 %), par des usagers ou les médias. Sa dangerosité est connue et 81 % pensent qu'il peut être mortel ou entraîner des problèmes de santé. Si la majorité en consomme de manière occasionnelle, 15 % en font un usage abondant (au moins 4 fois par semaine) et 30 % en prennent parfois de façon solitaire.

Largement exploité par les médias, le phénomène « ecstasy » s'intègre dans de nouveaux modes de consommation orientés vers les psychostimulants

Certains auteurs caractérisent l'arrivée et la diffusion de l'ecstasy à partir de trois tendances : sociologique (médicalisation de l'existentiel), politique (politique de santé publique qui néanmoins évacue la pénalisation des usages), et géopolitique (inversion des filières d'approvisionnement, les pays industriels devenant producteurs et exportateurs).

Les médias participent à la définition sociale de nouvelles drogues, comme l'ecstasy, en mettant en avant : usages, groupes utilisateurs, significations et en développant des argumentations à leur propos. La diversité des supports de presse, du fait divers à l'article scientifique ou militant, marque le fait que la consommation d'ecstasy est une question qui intéresse toutes les catégories de la société.

Une partie de la presse rend compte d'une certaine « panique morale » ; des groupes ou des pratiques sont vus comme des indicateurs significatifs d'un danger auquel est confronté tout ou partie de la société. Les thèmes traités sont ceux du risque épidémique et de l'escalade, du fléau social, de l'incapacité des pouvoirs publics à faire face...

La presse culturelle ou contre-culturelle analyse l'ecstasy, comme élément d'une nouvelle culture, développe selon les cas, l'aspect alternatif ou plutôt sa participation à la culture « gay » ou à l'hédonisme contemporain. Dans certaines revues, le savoir scientifique peut être mobilisé pour indiquer les incertitudes concernant la composition du produit, les risques physiologiques et psychologiques encourus. Ceci souligne la volonté d'une perspective d'autorégulation dans les milieux fréquentés par les usagers d'ecstasy.

Les effets sociaux du traitement médiatique (symbolisation, dramatisation et scénarisation des événements) sont lisibles par une amplification du phénomène, le faisant passer du fait divers au problème de société. Le manque d'estimation fiable sur le nombre de consommateurs contribue à entretenir la

controverse parmi les auteurs. Pour les uns, « rave » et usage de drogue vont de pair, pour d'autres, il n'y a pas plus de drogue dans les raves que dans les autres lieux de loisirs.

On constate, par ailleurs, que les dimensions socio-économiques sont rarement abordées, comme les liens entre la consommation d'ecstasy et le développement d'une économie nocturne. Peu de textes sont consacrés à l'analyse des formes de trafic et de carrière dans la revente des produits. Or, cette dimension est fondamentale pour comprendre les conditions d'accès au marché ou aux réseaux d'approvisionnement, le rôle des pairs ou des initiateurs.

La prévention en matière d'ecstasy passe par une meilleure information

L'objectif prioritaire d'une politique de prévention en direction des adolescents et des adultes (professionnels et parents) est d'éviter la première prise de produit. Ceci relève de la responsabilité éducative et d'une démarche permanente et globale. Cette prévention consiste généralement à restaurer l'estime de soi chez l'adolescent et à développer chez l'adulte une capacité à reconnaître les facteurs de vulnérabilité chez les jeunes. Cependant, l'engagement dans l'usage de drogue est différent selon le produit. L'usage de cannabis ou d'ecstasy n'est pas déterminé par une situation de détresse particulière sur le plan psychologique ou social. Chez les jeunes, l'ecstasy a une image spécifique liée à son origine chimique (drogue de synthèse), qui est inscrite dans son processus de promotion. Pour être efficace, la prévention primaire doit prendre en considération un certain nombre de caractéristiques de la consommation du produit, comme le sexe, l'âge, les caractéristiques sociologiques des consommateurs et les lieux de consommation.

Le second objectif de la prévention est de prévenir le passage à l'usage régulier, en incitant les usagers à abandonner leur consommation par une information validée sur les risques induits par la prise. Pour la plupart des produits, on informe sur les risques d'une consommation abusive, d'une dépendance et d'un recours à d'autres produits. Le problème est différent pour l'ecstasy, puisque le simple usage fait courir autant de risque que l'abus. Il existe pourtant bien différentes modalités d'usage qui sont toutes susceptibles d'induire des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs et/ou sociaux.

Concernant la prévention tertiaire, l'émergence de nouveaux profils d'usagers d'ecstasy nécessite de la part des acteurs de prévention un travail de différenciation entre les groupes cibles et la clientèle traditionnelle consommatrice d'opiacés. Il s'agit donc de développer des services de prise en charge répondant aux besoins spécifiques de ces groupes. Pour certains, les pairs ont une implication pratique dans ce type de prévention.

S'il est maintenant de règle de considérer que la démarche de prévention doit être centrée sur les causes et les motivations de la consommation, et non pas uniquement sur le produit consommé, il apparaît important de ne pas aboutir à une uniformisation de tous les produits. La meilleure solution semble être de combiner les deux approches, c'est-à-dire de diffuser une information complète sur le produit tout en repérant les motivations et les facteurs de risques et de protection de prise du produit. Aussi, pour assurer la fonction d'information en direction des professionnels, il faut promouvoir les connaissances scientifiques sur lesquelles la communication pourra se construire, expliquer les effets et les risques de l'usage de drogue, afin de donner des moyens de les combattre ou de les gérer, et étudier parallèlement les motivations et les contextes de consommation.

La prévention est un moyen de lutte largement approuvé. Une place importante est accordée à la famille comme acteur de prévention, en restaurant la compétence des parents dans leur rôle d'éducateurs. Les médecins généralistes méritent d'être plus largement impliqués : la rencontre au cabinet du médecin pourrait ainsi être l'occasion de transmettre des messages de prévention susceptibles d'être écoutés, en particulier dans les villes qui ne sont pas équipées de structures de soins. En effet, les médecins formés développent une meilleure capacité à s'enquérir d'un éventuel usage de drogue chez leur patient. Par ailleurs, il existe une réelle nécessité d'information si l'on veut améliorer la mobilisation des enseignants et des médecins et infirmières scolaires.

Constats

Le groupe d'experts a souligné un certain nombre de points essentiels.

- Sous l'étiquette « ecstasy » sont vendus des comprimés qui en principe contiennent de la MDMA, mais où sont souvent présents d'autres composés.
- Le consommateur ne connaît ni la composition ni le dosage des comprimés vendus.
- Les effets toxiques de la MDMA peuvent être immédiats, à moyen terme ou à long terme.
- Dès la première prise d'un comprimé unique, sans autre association mise en évidence, la MDMA peut entraîner une mort rapide, dans un tableau clinique d'hyperthermie avec rhabdomyolyse et/ou faillite multiviscérale.
- La population concernée par ce syndrome d'hyperthermie présente probablement une susceptibilité individuelle d'origine génétique, qui ne s'était jamais exprimée cliniquement auparavant. L'hyperthermie est elle-même dépendante de la température ambiante.
- Des hépatites et leurs complications (cirrhoses) liées à la consommation de MDMA pourraient à l'avenir représenter un problème de santé publique.
- La prise de MDMA est associée à de nombreux troubles psychopathologiques qui peuvent se manifester de façon aiguë, subaiguë ou à distance de l'ingestion. Des facteurs de prédisposition génétique et de fragilité psychologique rendent certains individus plus vulnérables.
- L'altération des transmissions sérotoninergique et dopaminergique est en partie responsable des perturbations physiologiques et mentales associées à la consommation de MDMA.
- Des travaux expérimentaux chez le singe démontrent que la MDMA peut provoquer des lésions irréversibles des systèmes sérotoninergiques qui constituent des risques à long terme.
- La MDMA se comporte chez le macaque et le babouin comme une drogue toxicomanogène.
- On ne connaît pas bien l'importance de la consommation d'ecstasy en France. Un à 5 % des jeunes seraient concernés. En Angleterre, les chiffres sont 2 à 5 fois plus élevés.
- Les dépistages réalisés au cours de soirées *rave* indiquent des prévalences de consommation de l'ordre de 30 à 50 %.
- En France, les consommateurs d'ecstasy sont de jeunes adultes souvent bien insérés socialement. Le sexe masculin est le plus représenté, mais de façon moins importante que pour les autres usages.
- La diffusion de l'ecstasy est associée à un vaste phénomène culturel et social porté par le courant musical « techno ».
- L'appartenance à des réseaux sociaux ou à des groupes d'amis est une des caractéristiques les plus marquantes du consommateur. Des usages privés et solitaires semblent maintenant se développer.

- Un nombre non négligeable de consommations s'inscrit dans des schémas de poly-intoxication ou de polytoxicomanie impliquant d'autres produits (cannabis, tabac, alcool, voire pour certains héroïne et cocaïne).
- A l'échelle des indicateurs globaux du trafic et de la toxicomanie, l'ecstasy occupe une place minime (moins de 2 % des toxicomanes interpellés en 1996) mais dispersée sur l'ensemble du territoire.
- La presse participe à la définition sociale de l'ecstasy. Elle traduit l'ambivalence condamnation/séduction (drogue dangereuse/drogue inoffensive). Elle met aussi en évidence les préoccupations de régulation de consommation parmi les usagers.

Recommandations

L'analyse des données de la littérature a permis au groupe d'experts de mettre en lumière trois conséquences graves de la consommation d'ecstasy, dues aux propriétés pharmacologiques de la molécule MDMA, composé essentiel de l'ecstasy :

- la survenue possible, bien qu'exceptionnelle, dès la première prise ou après plusieurs prises bien supportées, d'un syndrome associant le plus souvent une hyperthermie, et pouvant conduire au décès malgré un traitement médical approprié ;
- l'apparition de complications psychiatriques plus ou moins longtemps après la prise d'ecstasy, dont il est difficile de dire aujourd'hui si elles sont induites *de novo* ou révélées par la consommation d'ecstasy ;
- la mise en évidence de lésions neurologiques irréversibles chez les primates, pour des doses de MDMA voisines de celles habituellement consommées et pouvant rester longtemps infra-cliniques.

Ces propriétés pharmacologiques font de la MDMA un produit toxique indépendamment de tout abus. Une information rigoureuse sur cette toxicité apparaît d'autant plus indispensable que certains pensent que seuls les autres composés présents dans les comprimés sont toxiques et proposent, à ce titre, un test extemporané (« testing ») sur les lieux de consommation. Cette pratique risque pourtant d'engendrer un faux sentiment de sécurité chez l'utilisateur.

Un autre aspect important du problème est de savoir si la consommation régulière d'ecstasy peut entraîner une dépendance. Les travaux effectués chez les rongeurs et les primates mettent bien en évidence les propriétés renforçant l'appétence et la répétition de consommation de la MDMA. Ils doivent cependant être complétés pour répondre à tous les critères d'une dépendance. Le groupe d'experts souligne le fait que l'usage d'ecstasy chez les adolescents et les jeunes adultes s'effectue le plus souvent dans un contexte de polyconsommation. Les actions de prévention doivent donc prendre en considération la proximité pour le consommateur de plusieurs produits aux propriétés pharmacologiques différentes, et la potentialisation de leurs effets respectifs.

Le groupe d'experts recommande une diffusion des connaissances scientifiques et médicales auprès des acteurs du champ sanitaire et socio-éducatif. Il recommande également d'informer les jeunes, consommateurs ou non, et leur entourage, sous des formes adaptées. Il attire également l'attention sur l'importance de la mise en place d'un dispositif de surveillance et d'étude des nouvelles tendances de consommation permettant de mieux cerner les populations concernées, les modes de consommation et les contextes d'usage.

Informer et prévenir

L'analyse scientifique des données concernant les effets de l'ecstasy conduit à proposer des actions d'information en direction des consommateurs, des médecins et des différents acteurs engagés dans la lutte contre l'usage et l'abus de substances psychoactives.

INFORMER LES USAGERS D'ECSTASY DU DANGER INTRINSÈQUE DE LA MDMA À COURT ET À LONG TERME ET DES FACTEURS AGGRAVANTS LIÉS À SES CONDITIONS D'USAGE

La toxicité aiguë de la MDMA, composé essentiel de l'ecstasy, n'est pas dose dépendante. La sévérité des complications n'est corrélée ni à la dose absorbée, ni au taux plasmatique de MDMA. Les formes les plus sévères (syndrome d'hyperthermie maligne) peuvent survenir après la première prise d'un comprimé unique ou après plusieurs consommations antérieures bien tolérées. Les atteintes organiques peuvent être favorisées par le contexte d'usage de l'ecstasy : activité physique intense, température ambiante élevée et perte hydrique non compensée par une réhydratation adéquate. Ces facteurs contribuent à augmenter l'effet direct de la MDMA sur la thermogénèse. La consommation d'alcool et d'autres produits toxiques, de boissons riches en acides aminés (smart drinks) ou de médicaments (IMAO) peut également potentialiser les effets toxiques de l'ecstasy.

Des complications psychopathologiques peuvent survenir soit immédiatement après la prise de MDMA, soit dans les jours, voire les mois qui suivent. Elles apparaissent dès la première prise comme chez le consommateur chronique. Si les risques sont les mêmes à chaque fois, ils sont néanmoins cumulés pour les grands consommateurs.

Le groupe d'experts recommande donc une information explicite des consommateurs sur le danger intrinsèque du produit MDMA, indépendamment de tout abus. Il préconise la mise en place de groupes de travail, comprenant des acteurs de terrain, pour définir les modalités d'une information sur les risques à court et à long terme, dans le cadre d'actions de prévention et de suivi.

SENSIBILISER LE CORPS MÉDICAL À LA RECONNAISSANCE DES SYMPTÔMES SOMATIQUES ET PSYCHIATRIQUES D'INTOXICATION PAR LA MDMA

L'intoxication à la MDMA se caractérise par un syndrome d'hyperthermie associé à une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une défaillance viscérale multiple. Dans la phase d'installation, le

tableau clinique peut associer différents signes neurologiques qu'il est important de pouvoir reconnaître et diagnostiquer. Même avec une prise en charge en soins intensifs, l'évolution peut être fatale et conduire au décès en moins de 24 heures. D'autres manifestations somatiques moins aiguës peuvent être associées à la consommation de MDMA. Des cas graves d'hépatite, des troubles cardiaques (troubles du rythme), quelques rares cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés. Enfin, plusieurs cas d'hyponatrémie grave sont favorisés par une prise trop abondante de boissons, en relation avec une soif mal régulée et/ou un comportement compulsif sous MDMA.

Le groupe d'experts attire l'attention sur l'importance de la diffusion d'une information complète sur ces différents troubles auprès des services de soins susceptibles d'intervenir, car ils représentent une urgence thérapeutique. Le groupe recommande l'organisation d'une réflexion au niveau thérapeutique sur l'utilisation du dantrolène et du charbon, de la pratique du refroidissement et des modalités de la réhydratation.

Les complications psychopathologiques qui peuvent apparaître plus ou moins longtemps après les prises d'ecstasy sont multiples : troubles anxieux (trouble de panique), syndrome dépressif d'intensité variable avec parfois idéations suicidaires, troubles psychotiques (psychose paranoïaque et idées délirantes), troubles du sommeil.

Il est important que les médecins généralistes et les psychiatres soient rapidement informés sur la nature des symptômes psychiatriques pouvant résulter de la consommation de MDMA associée éventuellement à d'autres produits. Le niveau de connaissance des médecins, concernant la toxicomanie et plus particulièrement l'usage et les conséquences des drogues de synthèse, doit être amélioré par des formations adaptées. Des modules d'enseignement devraient être intégrés à différents niveaux du cursus des études médicales, depuis les premières années jusqu'aux spécialités, ou au cours de la formation médicale continue.

ATTIRER L'ATTENTION DES ACTEURS DE PRÉVENTION SUR LA SPÉCIFICITÉ DU PRODUIT ET SES MODES DE CONSOMMATION

A la différence d'autres substances psychoactives qui s'injectent, s'inhalent ou se fument, l'ecstasy a comme les amphétamines l'aspect d'un médicament, et peut donc être considéré par les jeunes comme un « bon » produit. Il est important de les informer sur la différence entre un médicament qui a dû suivre une longue procédure d'évaluation avant d'être mis sur le marché (AMM), et qui ne peut être prescrit que dans un cadre précis, et un produit toxique n'ayant aucune indication thérapeutique. L'analyse des données médicales et scientifiques confirme bien la toxicité de la MDMA et la vulnérabilité de certains individus aux effets délétères somatiques ou psychiatriques, vulnérabilité qui est variable au cours du temps chez un même individu. Il ne

s'agit donc pas d'un composé parasite dans le comprimé qui serait responsable de ces effets délétères. Dans ce cas, il est donc important d'attirer l'attention des acteurs de prévention sur le danger de la pratique du « testing » dans les lieux de consommation. Une telle pratique entraîne une fausse sécurité pour l'utilisateur et une lourde responsabilité pour le « testeur » impossible à assumer dans le contexte juridique français.

Le groupe d'experts recommande qu'une procédure d'évaluation scientifique des actions de prévention destinées aux jeunes soit effectuée, en toute indépendance vis-à-vis des acteurs de terrain et des décideurs institutionnels. Cette évaluation doit prendre en compte les politiques de prévention globale préconisées actuellement, incluant de multiples critères d'efficacité des actions spécifiques observables sur les populations cibles (usage, appartenance sociale, situation sanitaire).

Mettre en place des dispositifs d'observation

La consommation d'ecstasy a fortement augmenté au cours des années 90, en France. Il est important de disposer d'outils d'observation, non seulement pour apprécier l'ampleur du phénomène et les modalités de consommation, mais également pour recenser les différents effets du produit à court et long termes.

METTRE EN PLACE UN RECUEIL DE DONNÉES CONCERNANT LA MORTALITÉ ET LA MORBIDITÉ LIÉES À LA CONSOMMATION DE MDMA

Cette recommandation nécessite un examen attentif des conditions pratiques des recueils d'informations et une nécessaire collaboration entre toutes les structures au niveau national (INSERM, médecine légale, justice, Direction générale de la Santé, Agence du Médicament) et européen.

Dans le cas d'un décès où la responsabilité de la MDMA est suspectée, il faut rappeler aux médecins qui certifient le décès qu'ils doivent utiliser la mention d'« obstacle médico-légal » pour qu'une analyse toxicologique soit effectuée par un institut médico-légal. Les instituts médico-légaux doivent contribuer à assurer la validité du registre national des causes médicales de décès tenu par l'INSERM (SC 8). Par ailleurs, le recueil de données organisé par les centres de pharmacodépendance (CEIP) permet d'améliorer la connaissance des effets toxiques consécutifs à l'usage de MDMA.

Différents lieux d'observation peuvent également être utilisés pour des enquêtes sur les effets toxiques, en lien avec des laboratoires d'analyse, comme les centres antipoisons, les urgences hospitalières ou la médecine générale. Cette

dernière représente en effet une source importante d'informations épidémiologiques et d'observations cliniques. Il conviendrait de sensibiliser l'ensemble de la profession à poser la question d'une éventuelle consommation d'ecstasy (ou d'autres drogues) lors de consultations ou d'actes de prévention.

METTRE EN PLACE UNE SURVEILLANCE DES USAGERS CHRONIQUES POUR ÉVALUER LES TROUBLES COGNITIFS

Pour rechercher les effets à moyen et long terme de la MDMA sur les processus cognitifs chez l'homme, il faudrait mettre en place des études de suivi des consommateurs (aucune étude sur des volontaires sains n'est envisageable). On peut formuler l'hypothèse que dans un premier temps, une atteinte suffisamment limitée du système sérotoninergique chez les consommateurs puisse se traduire par des altérations subcliniques des fonctions cognitives. Les effets ne deviendraient cliniquement manifestes qu'une fois un certain seuil atteint. Divers facteurs pourraient alors favoriser cette décompensation : consommation régulière de MDMA, vieillissement, autres circonstances mobilisant le système sérotoninergique.

ÉTABLIR UNE STRUCTURE D'ANALYSE DES DOSSIERS MÉDICAUX POUR RECHERCHER LES BASES BIOLOGIQUES ET GÉNÉTIQUES DE LA SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE

La toxicité aiguë de la MDMA s'exprimant par un syndrome d'hyperthermie ou par une hépatite grave révèle vraisemblablement une prédisposition individuelle pouvant avoir un support génétique. L'analyse des dossiers médicaux des cas hospitalisés permettrait d'avancer dans ce domaine pour savoir à quelle(s) prédisposition(s) génétique(s) répondent les formes malignes et celles bénignes. Dans les formes sévères de syndrome d'hyperthermie, on ne sait pas pourquoi le muscle est prioritairement atteint. Certains déficits enzymatiques sont suspectés. Il serait également important de rechercher le rôle d'associations médicamenteuses dans cette susceptibilité individuelle.

Cette analyse pourrait également permettre de déterminer si des facteurs de susceptibilité individuelle interviennent dans le développement des psychoses et l'évolution des dépressions après consommation de MDMA, et d'établir si celle-ci peut induire, *de novo*, un trouble psychiatrique.

ÉLARGIR LES DISPOSITIFS D'OBSERVATION DES MODALITÉS DE CONSOMMATION AUX NOUVELLES DROGUES COMME L'ECSTASY

L'ecstasy, de par sa place dans la classification internationale des stupéfiants - convention de l'ONU ratifiée par la France - et de par les effets provoqués

chez les usagers sur le plan de la santé, nécessite la mise en place d'un système d'observation cohérent et régulier entre les secteurs d'activités sanitaires et sociales concernés. Les indicateurs épidémiologiques, mortalité et morbidité consécutives aux usages et abus d'ecstasy, doivent constituer les bases d'une surveillance épidémiologique comme pour les autres produits à potentiel toxicomanogène. Du fait de l'impossibilité de connaître une population au comportement illicite, des estimations peuvent être faites à partir de sources croisées : interpellations, signalements, enquêtes en population générale et sur les lieux de soins. Ce dispositif doit s'établir en cohérence avec les structures européennes, l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) en particulier.

Les services répressifs disposent des données sur les analyses réalisées à l'occasion des saisies. Ces données pourraient être régulièrement publiées par l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS), afin de suivre l'évolution de la nature des drogues de synthèse. En effet, les comprimés vendus aujourd'hui sous l'appellation commune « ecstasy » contiennent en général de la MDMA, mais pourraient demain contenir d'autres produits, compte tenu de la facilité de modifier la structure de la molécule. Connaître le plus tôt possible les produits disponibles sur le marché est nécessaire avant d'envisager études de toxicité et actions de prévention.

Développer des recherches

Le bilan des connaissances met en lumière un certain nombre de domaines pour lesquels il apparaît nécessaire de mettre en place des études expérimentales sur la neurotoxicité de la MDMA et sa potentialité à créer une dépendance. Concernant l'ampleur et le contexte de son usage en France, des études épidémiologiques et sociologiques sont indispensables à la mise en place d'une réelle politique de prévention et à l'évaluation des actions entreprises.

PROMOUVOIR DES ÉTUDES SUR LA DÉGÉNÉRESCENCE DES FIBRES SEROTONINERGQUES ET SON IMPLICATION ÉVENTUELLE DANS L'APPARITION DE TROUBLES COGNITIFS

A la suite de traitements chroniques par la MDMA, une destruction sélective des terminaisons sérotoninergiques a été mise en évidence chez les rongeurs et les primates. Chez ces derniers, les possibilités de repousse neuritique sont inexistantes en raison de la mort des corps cellulaires. D'après ces travaux, il existe de fortes présomptions pour l'existence d'un tel risque chez les humains. Des travaux sur des échantillons recueillis après décès ou d'imagerie cérébrale

chez des consommateurs réguliers d'ecstasy, permettraient de confirmer la neurotoxicité de la MDMA chez l'homme.

Il semble que la MDMA ne soit pas directement responsable de cette neurotoxicité. Il pourrait s'agir de la MDA, métabolite de la MDMA ou de dérivés de la dopamine, neurotransmetteur libéré par la MDMA. Des études comparatives de la neurotoxicité de la MDA et MDMA chez les primates pourraient en partie répondre à cette question. Dans le cadre de cette recherche, des cibles pharmacologiques de produits protecteurs des neurones sérotoninergiques pourraient être identifiées.

La différence de sensibilité aux effets neurotoxiques de la MDMA entre rongeurs et primates n'est pas explicitée. Il existe également des différences interindividuelles au sein d'une même espèce. Dans cette perspective, se pose le problème de la nature des facteurs de vulnérabilité, susceptibles chez l'homme de favoriser le rôle neurotoxique de la MDMA. Les conditions environnementales, les toxiques associés pourraient également intervenir.

POURSUIVRE LES ETUDES SUR LES PROPRIÉTÉS TOXICOMANOGÈNES DE LA MDMA CHEZ L'ANIMAL AFIN DE DÉTERMINER L'EXISTENCE OU NON D'UNE DÉPENDANCE

Dans un certain nombre de situations expérimentales classiquement utilisées pour l'étude des substances toxicomanogènes, la MDMA induit chez l'animal un comportement similaire à celui mis en évidence pour des substances aux propriétés addictives démontrées : effets généralisables à ceux de la cocaïne et de l'amphétamine ; propriétés appétitives mises en évidence par la préférence de place conditionnée et par le comportement d'autostimulation électrique du système de récompense dans le cerveau. Le comportement d'autoadministration intraveineuse de la MDMA, observé chez le singe, constitue un bon index des potentialités toxicomanogènes du produit. Cependant, ces études doivent être complétées par la recherche des caractéristiques biocomportementales de cette autoadministration en comparaison avec d'autres drogues et dans différents contextes. En appliquant les modèles existant pour l'héroïne et la cocaïne, il devrait être possible d'étudier l'initiation, le maintien et éventuellement la rechute dans la consommation, de même que les conséquences d'un sevrage après une prise prolongée de MDMA. Les possibilités de dépendance chez l'homme ne sont donc pas exclues, d'autant que la pratique clinique la met parfois en évidence.

D'une façon générale, les recherches devraient s'orienter sur les effets à moyen et long terme d'une administration prolongée. L'existence d'une sensibilisation directe par administration répétée de MDMA ou croisée pour d'autres substances pourrait rendre compte du phénomène de polytoxicomanie. De nombreuses études seront encore nécessaires pour expliquer les différences individuelles.

STANDARDISER LES PROTOCOLES D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DE LA MDMA ET DE SES MÉTABOLITES

La MDMA et son métabolite principal (la MDA) peuvent être identifiés dans tous les milieux biologiques, comme le sang, la salive, les cheveux et la sueur. La recherche se fait le plus couramment dans les urines, par un dépistage immunologique suivi d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse. Deux kits sont commercialisés en France pour le dépistage immunologique. Leur différence de sensibilité empêche toute standardisation et la mise en place d'une réglementation. L'utilisation des cheveux comme marqueur d'exposition chronique présente l'avantage d'établir le calendrier rétrospectif de la consommation. Cependant, les résultats quantitatifs doivent être analysés avec précaution. Il serait utile pour les laboratoires impliqués d'avoir une méthodologie validée incluant précision, sensibilité et spécificité. La standardisation de ces procédures d'identification et de dosage de la MDMA présente un intérêt en cas de délits, d'infractions et de troubles de l'ordre public. La réflexion parlementaire en cours sur la réglementation de la sécurité routière, en particulier la conduite sous influence de substance psychoactive, devrait prendre en compte les données sur l'ecstasy.

PROMOUVOIR DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES POUR APPRÉCIER L'IMPORTANCE DE LA CONSOMMATION D'ECSTASY EN FRANCE

Les changements rapides de la nature des drogues de synthèse et de leurs usages rendent nécessaires l'actualisation des estimations des prévalences en population générale. Les enquêtes en milieu scolaire sont une bonne approche épidémiologique pour suivre l'évolution de la diffusion d'un produit. Ces études devraient permettre d'analyser le processus de consommation d'ecstasy chez les adolescents (usage ponctuel, répété, dépendance), d'identifier différents sous-groupes de consommateurs et leurs caractéristiques sociales, de mettre en évidence les produits consommés en associations (polyconsommation). Ces enquêtes devraient également étudier comment l'ecstasy est perçue par rapport aux autres produits.

Les enquêtes menées à partir des centres spécialisés de soins aux toxicomanes, en milieu pénitentiaire, auprès des médecins généralistes ou en milieu ouvert donnent des indications sur le spectre des substances disponibles sur le marché de la drogue. Elles permettent aussi de montrer les caractéristiques principales des usagers d'ecstasy sur les plans socio-démographique, pénal et sanitaire. L'évolution continue des pratiques et usages nécessite d'organiser par ailleurs avec ces partenaires un réseau sentinelle à réactivité rapide pour identifier au plus tôt les nouvelles tendances.

A partir de zones géographiques délimitées, des études quantifiant les usages, les consultations et les décès devraient servir à tester des modèles de prévision de survenue du risque sanitaire lié à l'usage de drogues de synthèse.

DÉVELOPPER LA RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES SUR LES USAGES, LES TRAFICS ET LES POLITIQUES PUBLIQUES CONCERNANT LES « DROGUES DE SYNTHÈSE » ET L'USAGE DE L'ECSTASY EN PARTICULIER

Il serait souhaitable qu'un travail de recherche articulant les apports des diverses sciences sociales (sociologie, anthropologie, science politique, économie...) prenne pour objet le développement de l'usage des « drogues de synthèse » en Europe. L'incitation à la recherche pourrait avoir pour objectif de mettre en valeur un certain nombre de caractéristiques centrées autour de trois chantiers : les usages, les marchés et les politiques publiques.

La définition sociale des usagers à partir des *raves-parties* et de la culture *techno* dissimule-t-elle un phénomène plus hétérogène ? Il serait utile de mieux cerner les mécanismes de distribution des usagers dans la structure sociale (conditions et modes de vie, réseaux de relations). Dans la mesure où il s'agit d'un phénomène évolutif, des études longitudinales devraient être effectuées sur des cohortes d'usagers afin d'étudier en termes de « carrières » ou de « trajectoires » les différentes phases qu'ils rencontrent. Des enquêtes ethnographiques devraient, parallèlement, porter sur les modalités et contextes d'usages de l'ecstasy (usages plus ou moins socialisés, solitaires, addictifs, degré de ritualisation ou de codification de la consommation). Les résultats de ces enquêtes permettraient de mieux définir des actions de prévention et les cibles privilégiées.

Dans quelle mesure l'économie de l'ecstasy, et plus largement le marché des « drogues de synthèse », sont-ils spécifiques ? Existe-t-il, y compris au niveau local, une spécialisation des marchés, ou au contraire une polyvalence conduisant à une offre diversifiée ? Quelles sont les conditions sociales d'organisation de ces marchés ? A ce niveau, la mise en place de recherches comparées à l'échelle de villes, de régions ou de pays prendrait toute sa pertinence. Les aspects socio-économiques en jeu ne concernent pas seulement l'économie dite « souterraine » ou « informelle ». Ils visent également les industries culturelles (musiques, vidéo, presse, multimédias) ainsi que l'économie nocturne des grandes métropoles.

Les réponses en termes de politiques publiques restent à étudier dans un contexte marqué par le maintien d'un régime de prohibition et l'émergence de pratiques de réduction des risques. La diffusion des drogues de synthèse s'est accompagnée de l'émergence de nouveaux acteurs. Quel rôle les associations occupent-elles dans ce contexte ? En fonction de quelles compétences conçoivent-elles leurs actions ? Comment sont définies les interfaces entre le niveau central, les collectivités locales et les structures émergentes ?

Communications

COMMUNICATIONS

Consommation d'ecstasy en France : indicateurs et tendances

L'ecstasy, dont l'apparition en France semble dater du milieu des années 1980, a d'abord fait l'objet d'une consommation limitée à un milieu restreint, en tant que produit stimulant et aphrodisiaque. Sa diffusion semble s'être nettement accentuée au début des années 1990, auprès d'un public jeune, dans le cadre de liens étroits avec un vaste phénomène culturel et social porté par un nouveau courant musical.

Nous ne connaissons, à l'heure actuelle, que peu de choses sur ce phénomène. Son ampleur est encore difficile à évaluer, ses caractéristiques assez imprécises. Les statistiques administratives existantes en rendent difficilement compte. Les enquêtes en population générale, encore rares en France, ciblent mal ces consommations. C'est la raison pour laquelle l'OFDT supporte deux études pilotes, mettant en œuvre une approche qualitative (ethnographique) d'observation de ces consommations sur trois sites géographiques : Lille, Paris et Bordeaux.

Dans une première partie, sont présentés les quelques indicateurs disponibles à travers le dispositif existant des statistiques ou enquêtes. La seconde partie s'attache à dresser quelques tendances tirées, essentiellement, des résultats provisoires des études évoquées ci-dessus.

Indicateurs

Le système d'observation permanent, disponible pour surveiller les tendances des évolutions des usages de drogues et des toxicomanies en France, est déficient pour rendre compte des consommations d'ecstasy. En effet, si nous disposons de certains indicateurs pour suivre les consommations de cannabis et les toxicomanies impliquant l'héroïne, les sources d'information disponibles ne sont pas adaptées pour couvrir celles de drogues synthétiques (et de la cocaïne).

Statistiques administratives

Les statistiques sanitaires ne peuvent pas, actuellement, rendre compte du phénomène. D'une part, le recours aux soins est rare (quand il survient, il est

principalement associé à d'autres produits), d'autre part, les systèmes d'information ne prennent en compte ce type de consommation que depuis peu de temps. Ainsi, la principale source d'information en ce domaine, l'enquête annuelle du SESI (Service des études, des statistiques et des systèmes d'information), n'a intégré l'ecstasy dans ses nomenclatures que depuis cette année.

Les statistiques répressives, compte tenu de l'aspect illégal du produit, rendent mieux compte de l'émergence du phénomène de la consommation d'ecstasy, malgré une grande imprécision ne serait-ce que sur son ampleur. Par exemple, le poly-usage est un facteur perturbant pour un indicateur identifiant un produit principal, car un usage de cannabis peut couvrir celui d'ecstasy et réciproquement. Ainsi, en matière d'infraction à la législation sur les stupéfiants (ILS), on peut relever une augmentation importante.

Interpellations pour usage illicite d'ecstasy (source OCRTIS).

Année	Nombre d'interpellations
1990	32
1994	665
1996	1 179

Bien que leur nombre soit nettement inférieur, les ILS relatives aux amphétamines montrent le même type de tendance.

Les statistiques sur les saisies, bien qu'elles soient également un indicateur ambivalent reflétant à la fois l'activité des services répressifs et la pénétration du produit sur le territoire français, donnent une idée sur la chronologie de l'émergence du phénomène. Les fluctuations annuelles sont à prendre avec prudence, surtout en matière de nombre de doses, car une saisie spectaculaire peut provoquer un « accident » ponctuel sur la série.

Saisies de doses d'ecstasy (source OCRTIS).

Année	Nombre de doses saisies
1990	13 000
1994	255 000
1996	349 000

Enquêtes

La mesure de la prévalence de la consommation d'ecstasy rencontre les difficultés communes à l'ensemble des consommations de drogues avec, toutefois, les problèmes supplémentaires dus à la rapidité des changements intervenant dans ce type d'usage.

Les enquêtes en population générale mesurent la prévalence principalement à l'aide de deux indicateurs :

- la consommation au cours de la vie (au moins une fois) ;
- la consommation au cours de l'année précédente.

La valeur révélée par le premier indicateur est, en fait, la résultante des comportements successifs de différentes générations au cours du temps. Pour une même ampleur de la consommation au cours des ans, l'indicateur sera d'un niveau plus élevé pour un produit ayant une « longue histoire ». Ainsi, dans les pays européens qui disposent de telles enquêtes, le niveau de la consommation au cours de la vie, constatée pour l'ecstasy est, en général, moins élevé que pour les autres drogues synthétiques, comme le LSD, alors que les consommations au cours de l'année sont, en revanche, plus fortes.

En France, les seules données disponibles de prévalence en population générale sont tirées du Baromètre santé du CFES. Il s'agit d'un échantillon représentatif de la population âgée de 18 à 75 ans de 2 000 individus. Compte tenu de la faiblesse de l'effectif de l'échantillon, les résultats sont à prendre avec prudence.

Consommation d'ecstasy et d'amphétamines en 1995 (source CFES).

Au cours de la vie	0,7 %
Au cours de l'année	0,3 %

La consommation d'ecstasy touchant principalement une population jeune, il serait intéressant de cibler des enquêtes de consommation sur des tranches d'âges plus réduites (18 - 30 ans par exemple). Nous n'avons pas d'enquête de ce type en France.

Néanmoins, l'enquête sur les conduites toxicophiles dans les centres de sélection, réalisée par le service de santé des armées (DCSSA), donne des indications sur la consommation des jeunes hommes âgés de 18 à 23 ans. L'échantillon est de plus de 2 800 individus, dont l'âge moyen est de 20 ans. D'après les données de cette source d'information, l'usage d'ecstasy s'est fortement accru entre 1995 et 1996.

Les enquêtes en milieu scolaire peuvent également donner des indications intéressantes, notamment sur le début des consommations, compte tenu de

Consommation d'ecstasy en 1996 (Source DCSSA).

Ont essayé	3,9 %
En consomment régulièrement	1,2 %
Total : en ont consommé au moins une fois	5,1 %

l'âge de la population observée. La dernière enquête disponible en la matière, en France, date de 1993. Il s'agit de l'enquête « Santé des adolescents » réalisée par l'INSERM et qui porte sur un échantillon de plus de 12 000 individus âgés de 11 à 19 ans. Les résultats, datant un peu au regard de la rapidité d'évolution du phénomène, sont les suivants :

Consommation durant la vie d'amphétamines et d'ecstasy (source INSERM, 1993).

Garçons	2,8 %
Filles	1,3 %

Tendances

La consommation d'ecstasy est très mal appréhendée par le système d'information classique et les enquêtes en population générale ou scolaire. Il est donc nécessaire d'utiliser d'autres approches plus adaptées à la description du phénomène. C'est le cas de l'approche ethnographique, testée en 1997 avec le soutien de l'OFDT sur plusieurs sites :

- Paris et Lille, exploré par l'IREP ;
- Bordeaux, exploré par le CEID.

Les objectifs de ces deux études pilotes sont :

- décrire les populations et les modes de consommation habituels, ainsi que les consommations associées ;
- décrire les modes de vie et les contextes de l'usage.

Populations

Il s'agit d'une population d'adolescents et jeunes adultes (18-30 ans). L'âge moyen (27 ans IREP, CEID) semble inférieur à celui des toxicomanes et la prédominance du sexe masculin (66 % IREP, 67 % CEID) moins accentuée.

Cette population semble bien insérée socialement : activité professionnelle fréquente, bonnes conditions de logement, rareté des antécédents judiciaires, protection sociale. On y rencontre certaines personnes sans activité, mais

aussi beaucoup d'étudiants et de salariés. Le niveau scolaire semble plutôt supérieur à la moyenne. L'appartenance à des réseaux sociaux, groupes d'amis, est une des caractéristiques les plus marquantes.

Une partie de la population gay, adhérente au mouvement culturel dans lequel s'inscrit ce type de consommation, semble concernée.

Produits

Le terme ecstasy est un terme générique qui couvre une multitude d'appellations, dont les libellés sont souvent déduits des logos présents sur la pilule (dollar, pomme, soleil, etc.), dont une grande variété de produits actifs, comme la MDMA, ne représente qu'une part. Ainsi, l'appellation peut couvrir d'autres produits illicites (amphétamines, LSD, cocaïne...), des médicaments psychotropes, ou autres, à forte toxicité, et également un pourcentage sans doute important d'« arnaques » (Doliprane, Nivaquine...). Les dosages en MDMA, quand celle-ci est présente, sont très variables.

Les prix, qui étaient semble-t-il très élevés dans les années 1980 (de 300 à 500 Francs), ont baissé et sont actuellement entre 50 et 150 Francs la pilule, avec quelques différences entre Paris (100-150 Francs) et la province (50-100 Francs).

Consommations

Une part importante (50 % CEID) des consommations semblent pouvoir être qualifiée d'expérimentale et d'occasionnelle, limitée en nombre de prises et en « occasions » (les soirées). Il semble néanmoins qu'un nombre non négligeable de ces consommations s'inscrive dans un schéma régulier, voire de dépendance, réelle ou ressentie, impliquant, éventuellement, d'autres produits.

Une des caractéristiques majeures de la consommation d'ecstasy est l'importance des consommations associées. En fait, il semble s'agir presque toujours de polyconsommations (successives ou simultanées) impliquant outre l'ecstasy : principalement le cannabis et l'alcool, mais également les autres amphétamines et le LSD, la cocaïne, voire, dans certains cas, l'héroïne. La consommation simultanée de certains produits vient renforcer les effets de l'ecstasy (cocaïne, amphétamines), limiter les conséquences redoutées lors de la descente (cannabis, alcool, héroïne) ou encore modifier l'expérience (LSD). On retrouve, d'ailleurs, les mêmes produits impliqués comme antécédents de recherche de sensations d'ivresse ou de défonce.

La sociabilité est une autre caractéristique de ce type de consommation. L'expérimentation se produit presque exclusivement en groupe, dans un cadre festif qui n'est pas forcément celui des raves. La dimension sociale est également présente dans une expérimentation du produit : on expérimente pour

« essayer » ou à l'occasion d'un « cadeau ». On peut toutefois relever que la consommation solitaire n'est pas complètement négligeable et noter même une tendance à l'augmentation de ce type de consommation au fur et à mesure que la consommation d'ecstasy devient régulière.

Les consommations induisent fréquemment des problèmes de santé : complications psychiques (dépression, confusion, etc.) ou physiques (fatigue, « mauvaise descente », etc.).

Modes de vie

La consommation d'ecstasy s'intègre dans des modes de vie particuliers, qui peuvent être l'expression, si ce n'est d'un profond mouvement culturel et social (la « X-génération »), au moins de certains mouvements culturels dont le plus représentatif semble être actuellement le mouvement techno. Il s'agit, en fait, de multiples courants culturels, réseaux sociaux plus ou moins hétérogènes, mais possédant un trait caractéristique commun, l'importance du groupe : groupe de personnes qui sortent, bougent, partagent le même goût pour certaines formes de musique ou de danse. La notion de groupe peut aller jusqu'à celle de « tribu », regroupant des personnes dont les activités sont exclusivement centrées sur la musique, les événements et les modes de vie associés.

Il ne faudrait pas réduire la consommation d'ecstasy au strict cadre des raves. Elle touche bien d'autres milieux (fêtes privées, bars, discothèques, clubs, etc.).

La musique, élément constitutif majeur de ce mouvement culturel, a une place toute particulière dans ces modes de vie. Le mouvement *techno-house* peut être divisé en deux mouvements majeurs :

- la tendance *techno*, elle-même subdivisée en tendances (*trance*, *hardcore*), production musicale alternative, plutôt tenue par des labels indépendants, bien représentée dans le cadre des raves parties ;
- la tendance *house*, plus commerciale et mieux représentée dans le milieu des discothèques.

Le contexte festif est omniprésent : raves, concerts, sorties (bars, discothèques), rassemblements ou manifestations locales, nationales et internationales, fêtes privées (la « teuf »). Elles ont lieu essentiellement le week-end et, pour les grands événements, plutôt le printemps et l'été.

Le fonctionnement en réseau est aussi très caractéristique de ces milieux. Il faut souligner, à cet égard, la place faite à Internet. De très nombreux sites existent. Ils donnent de l'information générale sur les produits, les mouvements musicaux, mais aussi, de l'information pratique sur les « événements ». Ils sont également de véritables lieux d'échange (forums), parfois interactifs, grâce aux possibilités de dialogue en direct (le « chat »).

Perceptions

Les consommateurs semblent bien informés sur le produit, ses conséquences sur la santé, son caractère illégal. Ils reconnaissent que cette consommation n'est acceptée que par le cercle d'amis, pas par leur milieu familial ou professionnel. Leur information provient, généralement, de pairs (amis, consommateurs).

Néanmoins, leurs représentations du produit semblent parfois contradictoires. D'un côté, il s'agit bien d'une drogue qui peut être dangereuse et induire de sérieux problèmes de santé, voire un risque mortel, et entraîner une dépendance. De l'autre, les consommateurs d'ecstasy ne sont pas considérés, entre eux, comme « toxicomanes » et les consommations sont jugées maîtrisables. Certains consommateurs jugent qu'il s'agit d'une « bonne drogue », en estimant le bilan sensation/dangerosité positif. En fait, l'image de ce produit, en cours d'élaboration, s'organise autour de plusieurs pôles : banalité (cannabis), dimension exploratoire (LSD), fête (cocaïne), etc.

En conclusion, la connaissance que nous avons de ce phénomène se révèle lacunaire. Pour l'améliorer, l'OFDT compte explorer certaines pistes de travail :

- approfondir les approches ethnographiques en cours pour mieux cerner les groupes sociaux les plus concernés et les plus vulnérables, les modes d'entrée et de sortie des consommateurs, les types d'usages ou de dépendance ;
- ancrer l'évaluation de la prévalence de ces consommations dans un dispositif d'observation pérenne des usages de drogues en population générale ;
- étudier la mise en place d'un système de surveillance et d'alerte offrant une meilleure réactivité aux évolutions rapides intervenant dans ce secteur et qui pourrait comporter un volet d'analyse des produits.

Jean-Michel Costes

Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT)

Usage et trafic d'ecstasy en France : évolution sur les dix dernières années

La première saisie d'ecstasy en France a eu lieu il y a un peu plus de dix ans, le 2 avril 1987 exactement. Il s'agissait d'un lycéen, interpellé dans le 3^e arrondissement de Paris, en possession de 30 cachets d'ecstasy. Quelques mois auparavant, la molécule d'ecstasy était classée produit stupéfiant (ex-tableau B) par un arrêté du Ministre de la Santé en date du 9 juillet 1986 et reprise par l'arrêté du 21 février 1990.

Ce produit, comme beaucoup d'autres, vient des Etats-Unis. Molécule synthétisée en 1914 sous le nom de MDA (méthylène dioxy-amphétamine) par le laboratoire allemand Merck, elle est redécouverte dans les années 1960 par le docteur Shulgin de l'université de Californie, qui développe une molécule apparentée : la MDMA (méthylène dioxy-méthamphétamine). Celle-ci est rapidement utilisée dans les cabinets de psychothérapie, puis gagne les campus universitaires et les clubs à la mode. En 1981, elle est surnommée « ecstasy » (« extase ») et est interdite aux Etats-Unis en 1985. A cette date, elle est déjà très répandue : alors que 1 000 cachets d'ecstasy suffisaient à l'approvisionnement mensuel de tous les Etats-Unis en 1975, il en faut 30 000 doses par mois pour la seule ville de Dallas, dix ans plus tard. La MDMA va ensuite déferler sur l'Europe, via les plages d'Ibiza, puis au rythme de la musique techno, de laquelle elle est aujourd'hui indissociable dans notre pays. Elle gagnera, en fait, le monde entier. Ainsi, l'OIPC-Interpol a dénombré pour l'année 1996 des saisies d'ecstasy dans trente trois pays des cinq continents.

Les statistiques des services répressifs que l'OCRIS centralise chaque année permettent d'aborder la physionomie de la situation française et de dresser un profil des pratiques de consommation de l'ecstasy.

Situation de l'ecstasy en France au sein des autres drogues

Avant de présenter des chiffres de croissance vertigineux, il semble primordial de situer l'ecstasy dans le contexte des drogues en France.

A l'échelle des indicateurs globaux du trafic et de la toxicomanie, l'ecstasy occupe une part minime. Les usagers d'ecstasy représentaient en 1996 1,7 % des toxicomanes interpellés, les trafiquants 2,7 %. En 1990, ces rapports étaient de 0,11 % pour les toxicomanes et de 0,2 % pour les trafiquants.

En revanche, l'ecstasy occupe une place prépondérante au regard des drogues de synthèse. Si l'on retient sous ce terme LSD et amphétamines, cela regroupe 77,6 % des usagers interpellés et 82 % des trafiquants. Sur le plan des quantités, on a saisi en 1996 près de cinq fois plus d'ecstasy que de LSD.

Constat d'explosion de l'ecstasy

Les différents indicateurs suivis montrent que le phénomène ecstasy a véritablement explosé en 1993 pour amorcer, semble-t-il, une pause relative (figure 1).

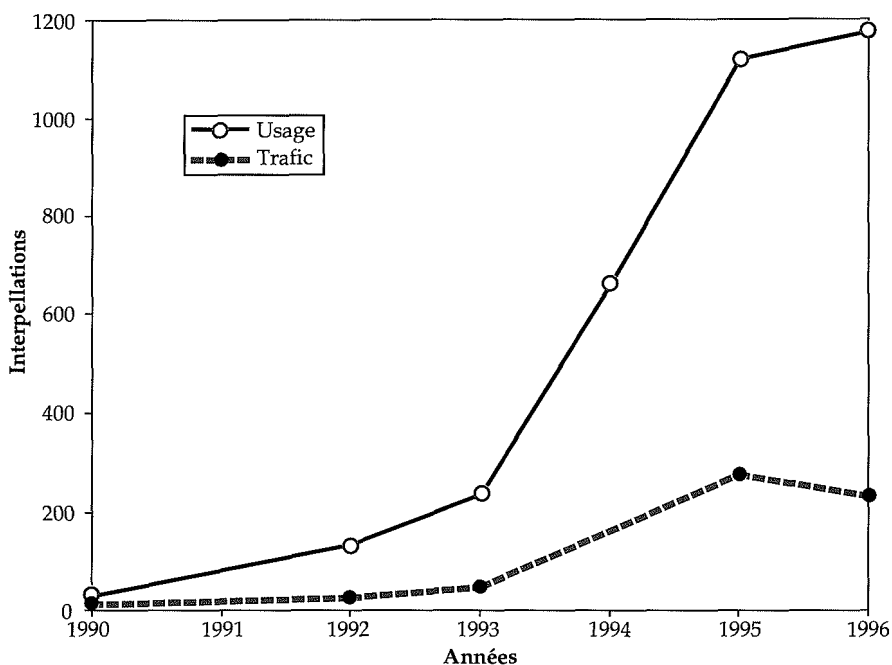


Figure 1 : Interpellations pour usage ou trafic d'ecstasy en France, 1990-1996 (statistiques OCRTIS).

Entre 1990 (année du classement de l'ecstasy comme produit stupéfiant) et 1996, soit en 7 ans, le nombre des interpellations pour usage d'ecstasy a été multiplié par un facteur 36. Toutefois, la phase d'explosion semble passée : de 1995 à 1996, la croissance a été de + 5 %, et la comparaison des deux premiers semestres 1996 et 1997 annonce une progression de 4,3 %.

Concernant les interpellations de trafiquants, leur diminution de 15,5 % entre 1995 et 1996 semble se poursuivre. La comparaison des premiers semestres 1996 et 1997 marque pour le moment une baisse de 42 % des interpellations pour trafic d'ecstasy.

L'examen des saisies donne véritablement le vertige (figure 2). Depuis l'apparition de l'ecstasy sur le marché français, c'est donc par un facteur 11 000 que les prises ont augmenté. Pour le premier semestre 1997, les saisies seraient en diminution de - 11 % (après une augmentation de + 27 % de 1995 à 1996).

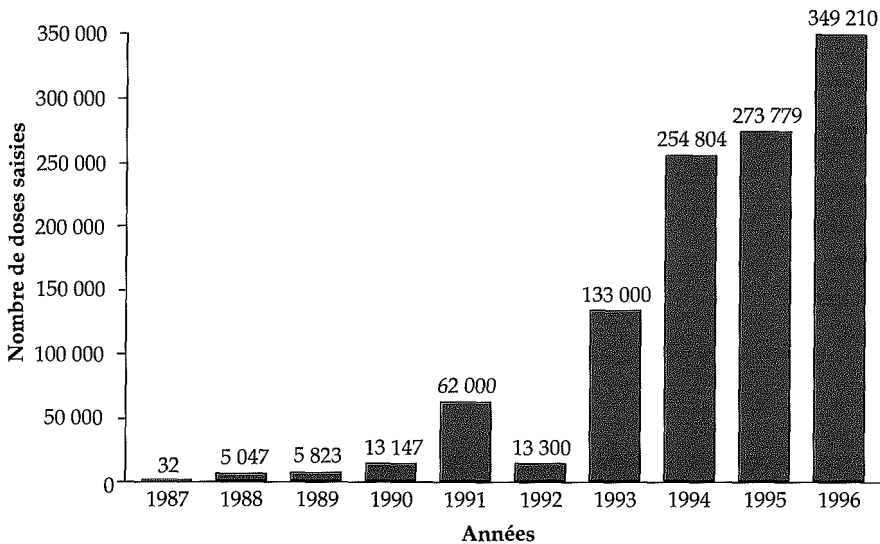


Figure 2 : Evolution des saisies d'ecstasy en France depuis 1987 (statistiques OCRTIS).

Cette croissance explosive n'était pas prévisible. Dans son rapport statistique de 1992, l'Office des Stupéfiants expliquait, à juste raison, que le pic de 1991 (62 000 doses saisies) était dû à la découverte d'un laboratoire de fabrication d'ecstasy en banlieue parisienne, à Champigny-sur-Marne (94). En revanche, ce même rapport concluait hâtivement que le chiffre des saisies était « revenu à des proportions plus habituelles en 1992 ». En fait, l'année suivante, les saisies étaient multipliées par 10 et ne devaient plus faiblir !

Trafic à nos portes

Pour le moment, la France est clairement un pays de transit. Cependant, la facilité de fabrication de l'ecstasy n'exclut pas qu'il puisse y être produit. La France est située sur la voie de trafic de l'ecstasy, qui constitue principalement un axe Nord-Sud, de l'Europe du Nord vers la péninsule ibérique. Des laboratoires sont installés depuis longtemps aux Pays-Bas, qui sont toujours la plaque tournante du trafic en Europe. Ils sont cependant concurrencés par les Pays de l'Est avec, au premier plan, la Pologne et la République Tchèque, où des laboratoires et des chimistes se sont reconvertis dans les drogues synthétiques. Des statistiques de l'OCRTIS qui ne prennent en compte que le pays

d'acquisition, lequel peut être différent du pays de fabrication, il ressort que l'ecstasy saisie en France provient à plus de 80 % des Pays-Bas (82 % en 1996, 64 % en 1995, 81 % en 1994, 82 % en 1993) (tableau I).

Tableau I : Principaux pays d'acquisition de l'ecstasy saisie en France (statistiques OCRTIS, 1996).

	Nombre de doses	%
Pays-Bas	289 569	82,9
Allemagne	5 870	1,6
Belgique	4 508	1,3
France	401	0,1
Non précisé	48 833	14
Autres	29	0,01

L'ecstasy acquise en France reste marginal (en 1996, 400 pilules sur 349 000). Cependant, une vigilance de tous les instants s'impose, tant la fabrication de cette drogue s'avère aisée. Deux laboratoires ont jusqu'à présent été démantelés : le premier à Champigny/Marne en 1991, le second en 1996 à Marseille, où le chimiste est venu se constituer prisonnier après avoir détruit la quantité d'ecstasy pour laquelle il avait été embauché, soit 100 000 cachets. Sur le plan chimique, la fabrication d'ecstasy est relativement simple et ne suppose pas de produits précurseurs trop compliqués à obtenir. Par ailleurs, les formules de synthèse sont disponibles sur Internet. Enfin, le profit financier est considérable, puisqu'un cachet revenant à un franc au producteur sera écoulé 30 à 40 francs au grossiste et vendu de 100 à 150 francs au consommateur.

En 1996, l'ecstasy saisie en France était essentiellement destiné à l'Espagne, au Royaume-Uni et à l'Italie (tableau II). Ce tiercé est le même, à quelques variations près, tous les ans. En 1996, 13 % étaient réservés au marché français. Ce rapport était de 28 % en 1995 et 15 % en 1994.

Pratiques de consommation

Statistiquement, l'usager d'ecstasy est un homme, jeune, apparemment bien inséré (tableau III). Il réside dans toutes les régions de France. En 1996, des interpellations ont été effectuées dans 72 départements, contre 34 seulement en 1993. Cependant, les zones les plus fortes restent la Région Parisienne, le Nord - Pas-de-Calais, le couloir rhodanien, la Côte d'Azur et la Bretagne.

Tableau II : Principaux pays de destination de l'ecstasy saisie en France (statistiques OCRIS, 1996).

	Nombre de doses	%
Espagne	104 404	29,9
Grande-Bretagne	62 505	17,9
France	46 357	13,4
Italie	23 299	6,6
Non précisé	25 485	7,2
Autres	87 160	25

Tableau III : Profil sociologique de l'utilisateur d'ecstasy - Répartition (%) des usagers interpellés (statistiques OCRIS, année 1996).

Age			Sexe		Situation professionnelle	
< 18 ans	18-25 ans	> 25 ans	Homme	Femme	Actifs	Sans profession
2,7 ¹	73,6 ²	23,7	86,5	13,5	47,5 ³	52,5

¹ : soit 32 mineurs interpellés en 1996 ; ² : 72 % en 1995, 67 % en 1994, 72 % en 1993 ; ³ : 40 % en 1995 et 1994, 55 % en 1993.

Modes de consommation

Les motivations à l'égard du produit ont changé. Recherché à l'origine comme drogue de l'amour permettant d'obtenir une quasi-fusion avec son partenaire, l'ecstasy est dorénavant le support de la fête, de la convivialité et de la danse. Cette image est encouragée par la valorisation du produit à travers sa couleur ou son logo.

Lieux de consommation de l'ecstasy

En France, l'ecstasy est inséparable du concept de soirée rave (« délirer ») et de la mode de la musique techno. Plus largement, il apparaît dans tous les lieux de fête, aux premiers rangs desquels viennent les discothèques. Les soirées rave constituent un phénomène de société arrivé du Royaume-Uni vers 1989, phénomène qui est le lieu d'expression de la musique techno. Cette forme musicale se caractérise par un rythme très rapide, de 150 à 250 battements par minute, pendant des heures. L'ecstasy aide alors le raver à « tenir la distance » et à se sentir en phase avec l'ambiance. Ces soirées sont parfois organisées dans des discothèques, mais également, et de plus en plus, dans des

lieux insolites, tels que bâtiments désaffectés, squats, catacombes, forêts, auxquels on accède après un véritable jeu de piste. En 1996, 747 soirées de ce type ont été recensées. On considère que 70 % des usagers consomment de l'ecstasy à cette occasion.

Habitudes de consommation

L'ecstasy est consommée sous forme de cachets. Toutefois, quelques cas d'injection ont été relevés. De plus en plus, les usagers ont recours aux « cocktails », associant l'ecstasy à d'autres substances, afin de maximiser les effets de l'ecstasy. Sont ainsi recherchés l'alcool, le LSD, et d'autres produits encore peu courants, mais inquiétants, comme la kétamine (appelée « spécial K »), un puissant anesthésique vétérinaire, très en vogue aux États-Unis (où elle est qualifiée d'« héroïne psychédélique ») et le GHB (gamma-hydroxybutyrate), un psychotrope notamment recherché par les adeptes du culturisme pour ses effets sur la masse musculaire. La kétamine a été classée stupéfiant en ce qui concerne sa forme solide, le 8 août 1997. Le GHB, quant à lui, fait l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires.

Cette association de produits se généralise. Ainsi en Ecosse, il a été fait état de la vente de « kits de fête » se composant d'ecstasy, de LSD et d'amphétamines.

Que consomme véritablement l'usager sous le vocable d'ecstasy ?

L'ecstasy fait partie de ce que l'on appelle les « designer drugs », ou drogues « à la carte », dont il suffit de modifier légèrement la structure chimique pour obtenir une molécule nouvelle, aux effets similaires, mais d'usage non répréhensible. Cette nouvelle drogue ne deviendra illicite qu'après identification et inscription sur une liste de drogues contrôlées. En France, c'est un arrêté du Ministre de la Santé, sur recommandation de la Commission des Stupéfiants de l'Agence du Médicament, qui classe ainsi les nouvelles substances sur la liste des produits stupéfiants. Parallèlement, des discussions sont en cours au niveau européen pour accélérer et uniformiser le classement de drogues détectées dans un Etat de l'Union.

En 1996, sur les saisies de l'année ayant fait l'objet d'une analyse, il ressortait que l'ecstasy était à 53 % de la MDMA, c'est-à-dire réellement de l'ecstasy. L'autre moitié était, en fait, composée d'analogues de la MDMA : MDEA (20 %), MDA (2 %), MBDB (3 %), autres amphétamines (11 %). Enfin, quelques-uns des cachets étaient, en fait, des médicaments divers et d'autres ne contenaient que du sucre ou de l'amidon.

Une analyse réalisée en 1997 sur un échantillon aléatoire de 77 comprimés issus d'une saisie douanière de 76 000 cachets confirme l'hétérogénéité de la composition : la concentration en principe actif variait de 9 à 80 mg ; des comprimés d'apparence identique en termes de couleur, forme et logo étaient, en fait, de composition et de dosage différents. Certains cachets n'étaient constitués que de lactose, caféine, bicarbonate et ne contenaient en rien des produits stupéfiants.

Enfin, au-delà de modifications moléculaires, l'ecstasy proposée à la vente contient parfois des adjuvants également dangereux tels que lessive, strychnine, médicaments psychiatriques ou « mort aux rats ».

L'actualité de la première quinzaine d'octobre 1997 confirme les dangers liés à la composition de ce produit et aux risques considérables, mortels en l'occurrence, qui en découlent pour les usagers. Les médias hollandais viennent en effet de diffuser des mises en garde, relayées d'ailleurs en France, à l'égard de quatre types de pilules renfermant de l'atropine, qui est un puissant accélérateur cardiaque, autrefois utilisé dans l'élaboration des gaz de combat, et dont les effets ne se manifestent qu'après quelques heures, laissant ainsi la possibilité au consommateur d'ecstasy d'absorber éventuellement plusieurs cachets sans éprouver de sensations anormales. Le flou existant autour de la nature des cachets d'ecstasy peut être également illustré par l'apparition, aux Pays-Bas et aux Etats-Unis, d'un nouveau type d'ecstasy qui se veut « 100 % naturel et composé de plantes exotiques » : l'*herbal ecstasy*, disponible également par correspondance. En fait, sous cette consonance écologique se cache une préparation d'éphédrine et de pseudo-éphédrine, ce qui en fait un produit psychotrope.

Ainsi, il apparaît bien que les usagers ne peuvent connaître véritablement le produit qu'ils vont consommer, ni anticiper ses effets. Notamment, rechercher un type d'ecstasy que l'on apprécie n'est pas une garantie, car des copies, ayant une composition modifiée, circulent sur le marché.

En conclusion, les conséquences de la prise d'ecstasy en termes de mortalité peuvent être évoquées. A la connaissance des services de police et gendarmerie, un seul décès semble imputable à cette drogue en France. Cet arbre solitaire et tragique ne doit pas cacher la forêt de malaises, de dépressions et de déchéances qui ont leur origine dans la consommation d'ecstasy. Cependant, dans ce domaine, le pire n'est pas, du moins pas encore, observé en France, mais probablement au Royaume-Uni, où une dizaine d'adolescents décèdent chaque année des suites de la consommation d'ecstasy. Une jeune anglaise ayant passé quarante-huit heures dans le coma après l'absorption d'un « ecsta » déclarait d'ailleurs : « prendre de l'ecstasy, c'est danser avec la mort ».

Gilles Leclair

Chef de l'Office central pour la répression
du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS)

Ecstasy dans les pays de l'Union Européenne

Quelles sont les approches pertinentes pour étudier le « phénomène ecstasy » ? Doit-on l'étudier par le biais de la criminologie, de l'épidémiologie, de la psychiatrie, de la sociologie, de l'ethnographie ou de la pharmacologie ? Pour l'ecstasy, les dimensions culturelles et médiatiques sont spécialement significatives. C'est un nouveau phénomène, lié à la psychopharmacologie, qui s'est développé avec la culture « rave » parmi la jeunesse.

En Europe, l'ecstasy est apparue dans les années 1985-1986 et plus précisément à Londres et en Angleterre, associée à un mouvement d'avant-garde et de contre-culture. A partir de 1989, le phénomène s'est propagé en Espagne, puis aux Pays-Bas et en Allemagne. Il est arrivé finalement en France et en Italie, avant de se répandre dans le reste de l'Europe.

Saisies en Europe

L'ecstasy est souvent comparée à deux autres drogues : les amphétamines et le LSD. Le nombre de saisies de ces trois types de drogue révèle la taille du marché. Entre 1988 et 1995, le nombre de doses saisies d'ecstasy dans l'Union Européenne est passé de moins de 10 000 à 2,6 millions de doses, avec un pic, en 1992, de 3,4 millions de doses (figure 1). En 7 ans, le nombre de saisies a été multiplié par un facteur 272, montrant ainsi l'explosion du marché de l'ecstasy. Pour les amphétamines, pendant la même période, les saisies sont passées de 460 à 1 600 kg (figure 1). Les saisies ont augmenté d'un facteur 4, ce qui montre une expansion plus modeste du marché. Le nombre de doses de LSD saisies fluctue beaucoup plus durant ces mêmes années, variant de 100 000 en 1988 à 580 000 en 1995, en passant par plus de 1 million de doses en 1992 (figure 1). Le marché s'élargit en moyenne d'un facteur 5.

En 1995, les principales saisies d'ecstasy effectuées en Europe sont supérieures à 200 000 doses et sont réalisées, par ordre décroissant, en Espagne, au Royaume-Uni, en Allemagne, en Belgique et en France. En comparaison, les principales saisies de LSD et d'amphétamines ont eu lieu principalement au Royaume-Uni (plus de 50 % des saisies de la Communauté Européenne).

Au cours du temps, la composition des pilules d'ecstasy saisies au Royaume-Uni a évolué. A la fin de 1992, ces pilules contenaient presque autant de MDMA que de MDA et de MDEA. A la fin de 1994, elles ne comportaient

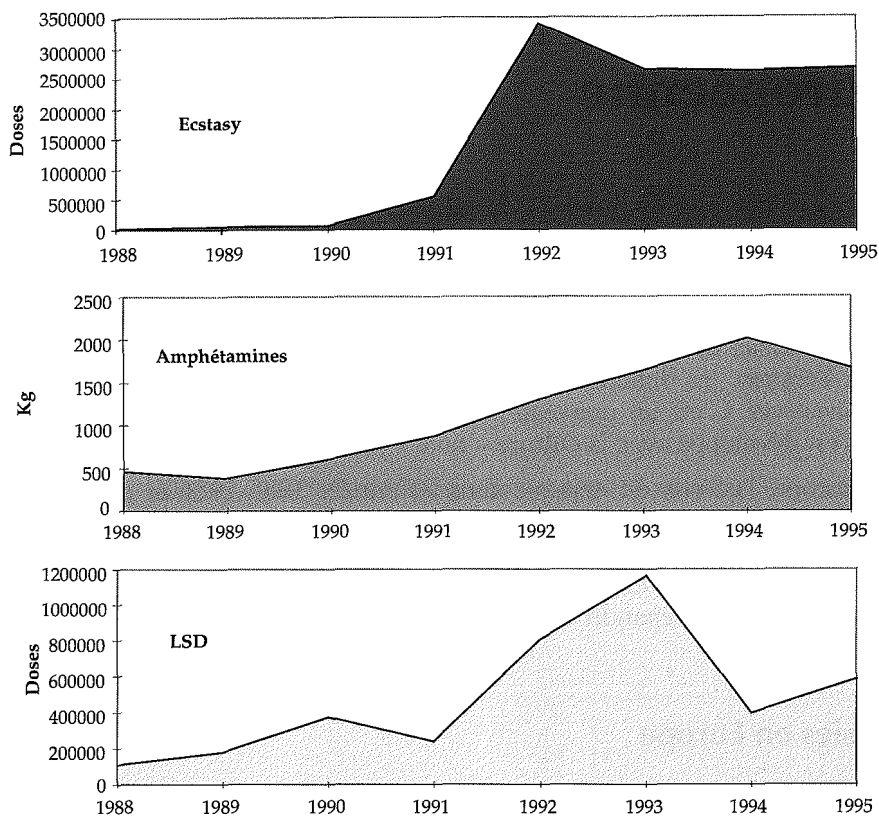


Figure 1 : Saisies d'ecstasy, d'amphétamines et de LSD dans la CEE (1988-1995).

pratiquement que de la MDMA. Mais au début de 1996, ces pilules étaient composées à parts égales de MDMA et de MDEA, tandis que la MBDB apparaissait sur le marché (figure 2).

Prévalences de consommation en Europe

D'après les enquêtes en population scolaire (15-16 ans), la prévalence de consommation de l'ecstasy au cours de la vie varie de 0,2 % en Finlande à 8,3 % au Royaume-Uni (tableau I). Les taux les plus forts sont observés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas (5,2 %), en Belgique (4 à 5 %) et en Espagne (2,9 %). Au Royaume-Uni, de forts taux de prévalence sont également observés pour les amphétamines et le LSD avec 13,4 % et 14,6 % respectivement.

Les prévalences de consommation au cours de la vie en population générale sont comparées pour les deux types de drogue, ecstasy et amphétamines, et

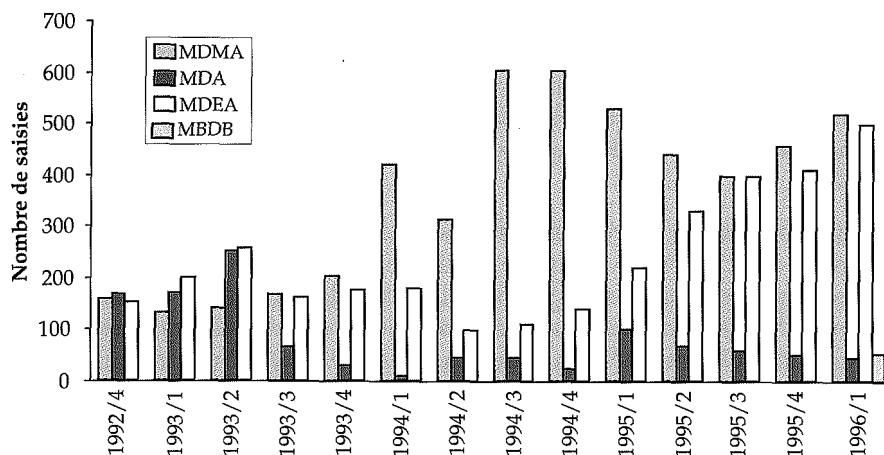


Figure 2 : Saisies de MDMA, MDA, MDEA, MBDB au Royaume-Uni (1992-1996).

Tableau I : Prévalence (%) de la consommation de drogues de synthèse au cours de la vie dans la population scolaire (15-16 ans).

Pays	Année	Ecstasy	Amphétamines	LSD
Finlande	1995	0,2	0,5	0,3
Suède	1996	0,5	0,6	0,7
Portugal	1995	0,54	1,97	0,4
Luxembourg	1992	0,9	10,6	0,9
Danemark	1995	1,5	2	1,4
Espagne	1994	2,9	3,5	4,5
Belgique	1994	4-5	4	2-3
Pays-Bas	1992	5,2	3,3	
Royaume-Uni	1996	8,3	13,4	14,6

cela dans trois pays européens. Les prévalences de consommation sont de 3 % au Royaume-Uni, 1,8 % en Espagne, 1,6 % en ex-Allemagne de l'Ouest et 0,7 % en ex-Allemagne de l'Est. Les taux de prévalence de consommation des amphétamines sont en général assez proches de ceux de l'ecstasy, parfois cependant nettement plus élevés, comme au Royaume-Uni (9 %). Ceci est dû à une plus grande ancienneté des amphétamines par rapport à l'ecstasy. Pour les populations jeunes (tranche d'âge de 15-39 ans), le taux de prévalence de consommation de l'ecstasy augmente dans ces quatre pays et atteint 9 % au Royaume-Uni.

La prévalence de consommation au cours de l'année précédant l'enquête donne une idée de la consommation actuelle d'ecstasy et d'amphétamines. Dans la plupart des cas, le taux de prévalence de l'ecstasy est supérieur à celui des amphétamines, illustrant la nouveauté relative de l'ecstasy par rapport aux amphétamines, sauf au Royaume-Uni où l'ecstasy est déjà un produit « ancien ».

La figure 3 présente la fréquence annuelle d'utilisation d'ecstasy, d'amphétamines et de LSD en Allemagne et au Royaume-Uni. Plus d'un tiers des utilisateurs n'ont consommé qu'une à deux fois de l'ecstasy : 36 % en Allemagne et 32 % au Royaume-Uni. Un quart dit en consommer rarement : 24 % au Royaume-Uni et 29 % en Allemagne (2 à 9 fois). Un autre quart dit en consommer occasionnellement : 24 % au Royaume-Uni et 27 % en Allemagne (10 à 59 fois). Au Royaume-Uni, 12 % des utilisateurs sont des consommateurs réguliers contre 3 % en Allemagne (60 à plus de 100 fois). Si à peu près les mêmes fréquences de consommation sont observées pour l'ecstasy, le LSD et l'amphétamine au Royaume-Uni, par contre, le style de consommation d'amphétamine apparaît différent des deux autres produits en Allemagne.

Les données sur la mortalité due aux drogues de synthèse sont rares, car difficiles à collecter. Il demeure cependant évident que la mortalité associée à la consommation de ces drogues est faible comparée à la mortalité causée par l'abus des opiacés. En 1995, 42 décès ont été enregistrés comme dus à la consommation d'ecstasy au Royaume-Uni et 9 en Allemagne. En Espagne, durant la période 1989-1995, la MDMA a été retrouvée à l'autopsie chez 14 sujets décédés à la suite de l'ingestion de drogues.

Données des centres spécialisés de soins

En Europe, les usagers de drogues synthétiques fréquentent peu les centres spécialisés de soins parce que, dans la plupart des pays, les services se sont développés essentiellement pour apporter une aide et un traitement aux usagers d'opiacés. Les usagers chroniques d'amphétamines peuvent trouver des centres de soins en Suède, au Danemark et, en moins grand nombre, au Royaume-Uni.

Les usagers de drogue en traitement ont souvent consommé plusieurs produits. Dans les services de soins, il est d'usage de répertorier comme drogue primaire la drogue qui a justifié le recours aux soins et comme drogues secondaires toutes celles qui ont été consommées le mois précédant la mise sous traitement. Les drogues de synthèse, si elles sont rarement désignées comme drogues primaires, sont néanmoins fréquemment enregistrées en tant que drogues secondaires.

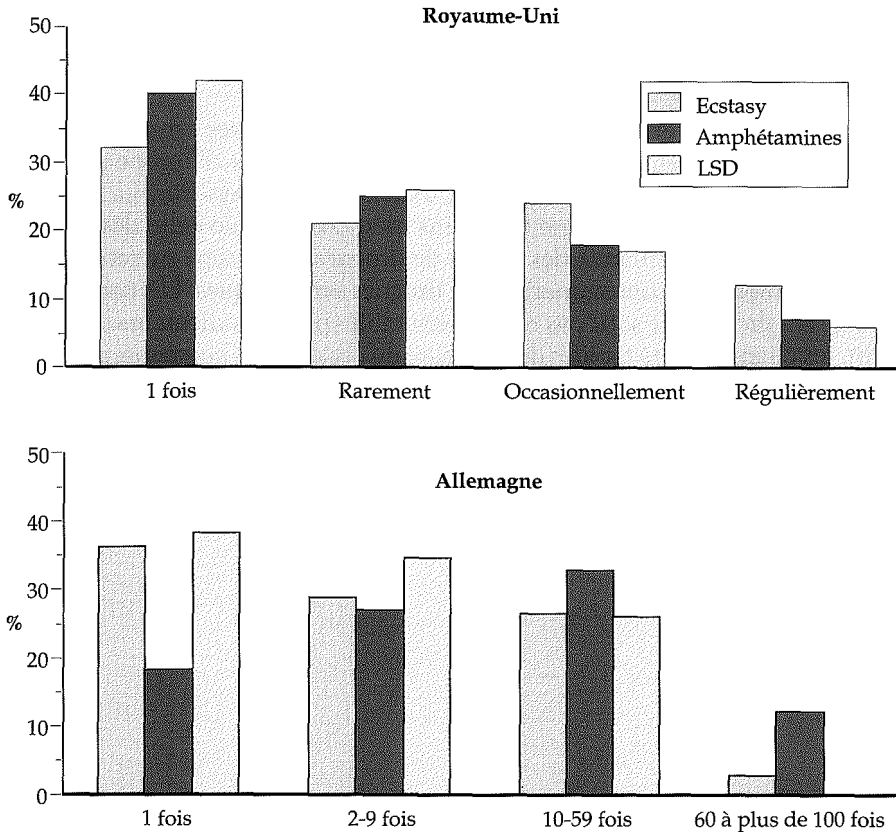


Figure 3 : Fréquence annuelle d'utilisation des drogues synthétiques en Allemagne et au Royaume-Uni (1995).

En Finlande, 48 % des sujets en traitement en 1995-1996 le sont pour dépendance aux amphétamines, 2 % pour des problèmes relatifs à la consommation d'ecstasy et 1 % pour les hallucinogènes. En Suède, d'après les données recueillies en 1983 et 1984 sur les traitements à long terme, 47 % des patients traités sont des usagers d'amphétamines, 33 % de cannabis et 17 % d'héroïne. En Angleterre, entre 1994 et 1995, sur 20 733 nouveaux traitements rapportés, 8,7 % concernent un problème primaire d'amphétamines, 1,2 % un problème primaire d'ecstasy et 0,8 % un problème primaire d'hallucinogène. De plus, 18 % des sujets avaient consommé des amphétamines dans le mois précédant l'entrée en traitement. En Allemagne, 4,9 % des sujets en traitement le sont pour consommation d'hallucinogènes, contre 1,8 % de psychostimulants. Au Luxembourg, 1 % des sujets en traitement en 1995 rapportent avoir utilisé la MDMA comme drogue principale et 8 % signalent en avoir consommé occasionnellement. Au Pays-Bas, 900 nouveaux clients en 1995

sont enregistrés comme ayant une drogue synthétique en usage principal (amphétamines 72 %, ecstasy 25 % et LSD moins de 1 %).

En conclusion, des études sur la consommation de drogues synthétiques ont été ou sont actuellement effectuées dans plusieurs pays d'Europe : France, Espagne, Royaume-Uni, Irlande, Italie, Allemagne et Pays-Bas. La consommation des drogues de synthèse est moins bien connue que celle des opiacés. Les systèmes de surveillance des usages de drogues en Europe ne rendent pas toujours compte des consommations de drogues synthétiques. Les consommateurs de ces drogues ne sont pas totalement ciblés par les indicateurs existants. Enfin, les changements rapides de la nature de ces drogues augmentent encore la difficulté d'observation.

Richard Hartnoll

Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), Lisbonne

Usage et trafic d'ecstasy dans le monde - projections

Cet exposé n'a pas de prétentions scientifiques. Il se propose de faire état de quelques sentiments, nés à l'issue de mes activités de conseiller juridique chargé par les Nations Unies d'apporter une assistance aux États confrontés à la drogue et ne disposant pas d'une législation adaptée.

Constats

Lors de la Conférence sur la politique des drogues en Europe (Bruxelles, 7 et 8 décembre 1995), le responsable de l'Observatoire Européen des Drogues a attiré l'attention sur l'émergence des drogues synthétiques. Très prisées au Japon, mais d'usage peu courant dans le reste de l'Europe, les amphétamines et la MDMA étaient consommées, dans les années 1980, essentiellement en Suède et au Royaume Uni. Avec les années 1990, elles se sont progressivement popularisées un peu partout en Europe, auprès des jeunes, tout particulièrement dans les discothèques et au cours des *house parties* et des raves. Cette explosion de la consommation touche aujourd'hui aussi bien les adolescents que les jeunes adultes. Ces observations sont corroborées par des enquêtes réalisées aux Pays Bas, en Espagne et au Royaume Uni. En France même, où ce type de drogues n'avait pas encore fait son apparition, la progression des saisies d'ecstasy est très significative : 1992, 13 000 doses ; 1993, 133 000 doses ; 1994, 254 000 doses. On assiste donc à une véritable mutation des pratiques. Non seulement les pays concernés par l'usage de ces substances voient leur consommation augmenter, mais des pays qui ne semblaient pas jusqu'alors impliqués, le sont soudain. Aujourd'hui, cet usage semble également atteindre des populations plus larges, notamment des jeunes ne présentant pas les profils habituels des toxicomanes. Les responsables ne semblent pas encore alertés par ces évolutions. Depuis la conférence de la Haye de 1912, le système de contrôle international portait surtout sur les substances d'origine naturelle. Ce n'est qu'en 1971 qu'une convention fut consacrée aux substances d'origine synthétique, et prévint simplement d'y appliquer les dispositions mises en place pour les stupéfiants.

Bien entendu, tant sur le plan politique que légal, de nombreux États ont organisé un système de contrôle des activités licites, ainsi qu'une surveillance des psychotropes. Pourtant, dans le même temps, l'essentiel de l'activité et des efforts nationaux va à la lutte contre l'héroïne et la cocaïne, et à la réduction

des risques liés d'une part au développement du Sida, d'autre part à l'utilisation des seringues. L'accent est mis sur les décès par overdose, la gravité de la dépendance, la délinquance induite par cette dépendance, le prosélytisme des héroïnomanes, leur marginalisation. Les dispositifs policiers et douaniers aux frontières et les chiens détecteurs jouent le même rôle. De plus, l'argent de la drogue provenant avant tout de l'héroïne et de la cocaïne, ces substances sont les premières touchées par la lutte contre le blanchiment de l'argent. On observe les mêmes tendances sur le plan international : les bureaux du Programme des Nations Unies pour le contrôle international des drogues (PNUCID) sont implantés dans le Sud-est et le Sud-ouest asiatique, ainsi qu'en Amérique latine ; l'action de la Commission des Stupéfiants (CND), d'Interpol et du *Custom Coordination Council* (CCC), les rapports de l'Organisation internationale de contrôle des stupéfiants (OICS) procèdent de la même stratégie ; la liste des précurseurs placés sous contrôle par la Convention de 1988 va dans le même sens. Cette tendance est encore renforcée par certains intervenants en toxicomanie qui axent leur action sur la prise en charge des héroïnomanes, et par les partisans de la légalisation de l'héroïne. Selon moi, cette focalisation a un double effet : sur les responsables, un effet que j'appellerai « Désert des tartares », du titre de ce roman de Dino Buzzati où l'attente sans fin de l'ennemi finit par détourner l'attention des soldats du danger qui les emportera ; sur les trafiquants, un effet d'incitation à contourner le dispositif en se tournant vers d'autres substances dont ils pourront organiser la production et le trafic à moindre risque.

Evolution de la demande

C'est dans ce contexte d'adéquation de plus en plus forte entre les besoins de la jeunesse et les possibilités offertes par les drogues de synthèse et les amphétamines, que la demande se développe. L'intérêt économique et financier s'y ajoute. Ainsi, l'offre et la demande se structurent peu à peu autour des drogues de synthèse, que celles-ci soient à effets excitants ou sédatifs.

Cannabis et héroïne répondaient aux idéaux de 1968 de refus de la modernité et de volonté de rupture ; la torpeur des opiacés convenait aux années 1960 (fin du colonialisme, remise en cause idéologique et culturelle, contestation du style de vie parental). A une époque de plein emploi, le recours à la drogue revendiquait le droit à ne pas travailler : le niveau de prise en charge sociale, même contesté, sécurisait. Voilà qui explique en partie le succès de l'héroïne et du cannabis dans l'imaginaire aussi bien des usagers, que des usagers potentiels, que des sociétés. En revanche, la fin des années 1990 est plutôt dominée par la loi du « marche ou crève ! ».

Selon le même processus de représentation, les amphétamines et les drogues de synthèse deviennent la réponse adéquate au *struggle for life*. Drogue de la

contestation et des rituels de fascination, l'héroïne est la drogue de la mutilation, et renforce en cela l'image de la marginalisation. L'héroïnomanie est perçue comme raté, introverti, nombrilique, immature, abêti. Or, à notre époque, ce modèle ne suscite plus l'identification. Dans leur représentation sociale, les drogues de synthèse, au contraire, offrent une image ouverte et positive, en phase avec l'époque : sociabilité, communication, prise sur la réalité, vitalité, dynamisme. A cela s'ajoute le phénomène de la musique techno (150 vibrations/minute). Les raves occupent les week-ends de la jeunesse. Les drogues de synthèse satisfont des désirs ponctuels très diversifiés et s'éloignent des rituels entourant la consommation de cannabis, d'héroïne et de cocaïne. Ce qu'offrait l'héroïne était univoque. Avec les drogues de synthèse, on peut à la fois affronter la réalité de son temps (chômage, guerre, mondialisation, remise en cause des modèles économiques et sociaux), la fuir et la transformer, chercher à répondre aux exigences de performance de son époque et ne pas perdre espoir dans les difficultés, avoir un style de vie individuel et s'identifier collectivement. Les drogues de l'avenir sont celles qui permettent à la jeunesse de vivre intensément, sur un mode à la fois « rebelle » et intégré.

Le recours aux drogues de synthèse a également augmenté sous l'effet du développement de la consommation de Prozac[®] qui, pratiquée en effet dans le champ licite, est susceptible de se combiner aux pratiques des jeunes dans le champ illicite. Par exemple, avec les petites pilules multicolores (qui fonctionnent inconsciemment comme ces médicaments que l'on peut prendre à tout instant), les inhibitions face à la prise de l'héroïne tombent. Ainsi, paradoxalement, la consommation licite de médicaments du type Prozac[®] stimule la production, le trafic et la consommation de substances illicites ; ces deux consommations semblent, en effet, répondre à des aspirations identiques, tout en permettant aux jeunes de marquer leur différence et de provoquer leurs parents, « défoncés au Prozac[®] ».

Dès lors, ces substances peuvent-elles aider un jeune susceptible de passer à la toxicomanie à médiatiser ses problèmes ? Ce facteur semble également stimuler la consommation de drogues de synthèse. En effet, celles-ci sont non seulement capables de se substituer à l'héroïne ou à la cocaïne, mais de s'y ajouter. La polytoxicomanie est un phénomène non négligeable qui n'en rend que plus clair le message du toxicomane.

Evolution de l'offre

Parmi les facteurs de nature à stimuler l'offre, le premier est donc le développement de la demande. L'intérêt économique et financier joue un rôle tout aussi important. Pendant longtemps, il s'est porté sur l'héroïne et la cocaïne. Aujourd'hui, commencent à émerger des raisons de s'intéresser à d'autres substances, notamment synthétiques.

En forçant un peu le trait, on pourrait dire que l'arrivée du Boeing 707, en 1958, a donné le coup d'envoi à l'organisation des circuits de la drogue tels qu'ils se sont développés dans les années 60. L'objectif du trafic mis en place depuis est de maintenir dans un champ donné une demande supérieure à l'offre pour pouvoir contrôler le marché et les prix. Ce fut le cas pendant 30 ans, avec le cannabis, l'héroïne et la cocaïne, cela commence à ne plus être vrai, ces drogues étant devenues largement disponibles. En revanche, l'effet de mode sur les jeunes, l'engouement pour les médicaments qui mettent en forme, l'écho donné au phénomène par les médias font que la demande virtuelle pour les drogues de synthèse est très forte, face à une offre encore limitée. Les trafiquants s'intéressent donc de plus en plus à ces substances. Déjà, les saisies de drogues de synthèse dans le monde sont passées de 16 tonnes en 1993 à 26 tonnes en 1994, année au cours de laquelle les drogues les plus utilisées en Europe ont été les amphétamines et l'ecstasy (loin devant l'héroïne).

Le marché potentiel est donc considérable, d'autant que le nombre d'utilisateurs cibles de ces nouvelles substances est bien supérieur au nombre d'usagers d'héroïne ou de cocaïne. Le marché de l'héroïne couvre pour l'essentiel une clientèle bien identifiée, qui pose des problèmes mais ne représente pas plus de 5 % de la population. Le marché potentiel des amphétamines et de l'ecstasy, en revanche, recouvre une population de jeunes beaucoup plus importante : ceux qui fréquentent les boîtes de nuit, ceux qui se veulent « performants ». On est donc en présence d'un véritable changement d'échelle, qui peut amener les trafiquants à miser sur le décuplement des marchés (lesquels, compte tenu du faible prix des psychotropes, pourront même s'étendre aux pays pauvres).

Dès lors que la demande se porte déjà sur les drogues synthétiques, la stratégie des trafiquants vis à vis de ces nouveaux usagers est tracée. Les gains escomptés sont encore plus importants qu'avec l'héroïne et la cocaïne : les matières premières sont peu coûteuses, les processus de fabrication simples. Une implantation à proximité des lieux de consommation permettrait de raccourcir les filières, de réduire les coûts de transports et d'intermédiaires, de baisser les prix tout en maintenant la marge, voire en l'accroissant. Finalement, le développement risque d'être considérable et les bénéfices gigantesques. Les innombrables variations possibles des formules chimiques ouvrent la voie à des déclinaisons à l'infini de produits nouveaux : le marché devient illimité et peut « coller » instantanément aux tendances de la demande (stimulants, déprimeurs, hallucinogènes...). En effet, aux frontières, la vigilance des douaniers et policiers occupés à rechercher d'autres drogues risque d'être prise en défaut, les chiens renifleurs n'étant pas dressés à détecter ces nouvelles substances (dont les circuits peuvent, par ailleurs, se confondre avec les circuits licites).

Enjeux

Cette nouvelle donne doit entraîner une évolution des comportements de la communauté internationale et des États.

Au risque d'un fort développement de la production, du trafic et de l'usage des amphétamines et de l'ecstasy, s'ajoute celui de voir apparaître sur le marché un nombre illimité de nouvelles molécules, d'autant plus dangereuses qu'elles viseront à aller toujours plus loin dans la quête de nouveaux effets (plusieurs émissions de télévision ont déjà été consacrées à ce savant fou de Rotterdam qui, conventions des Nations Unies en main, met sans cesse au point de nouvelles molécules immédiatement voisines de celles prohibées). Les modes jeunes se répandent vite, et la plupart des pays risque d'être rapidement concernée : les pays occidentaux qui paraissaient réfractaires, aujourd'hui, aux amphétamines, l'Europe de l'Est, les pays en voie de développement. Les jeunes risquent d'être beaucoup plus touchés que dans la proportion de 5 % de l'héroïne : ceux qui n'ont pas de problèmes particuliers, mais veulent vivre leur jeunesse, sortir le samedi soir, avoir des loisirs à la mode. Le risque est ainsi de voir naître, dans tous les milieux, en fonction de la rumeur, des engouements pour telle ou telle molécule. De plus, si l'on considère le niveau actuel élevé de consommation de benzodiazépines par les personnes âgées en France, on peut même s'interroger sur la résistance que cette population pourrait offrir à de nouvelles substances (mêmes illicites), dès lors que les trafiquants s'adapteraient à ce marché.

Mais, dira-t-on : « Il n'y a aura pas de délinquance utilitaire, comme avec l'héroïne ». Certes, pour la plupart de ces nouvelles substances, la dépendance n'atteint pas celle de l'héroïne, et les prix sont faibles. Mais le risque n'est pas à écarter de voir apparaître sur le marché des succédanés d'héroïne ou même des substances synthétiques plus puissantes et plus addictives que celles d'aujourd'hui. De plus, à côté des trafiquants, pourraient se développer des réseaux constitués d'usagers revendeurs (au chômage, par exemple). Si l'usage se répand dans toutes les classes sociales, les trafiquants d'héroïne et de cocaïne tenteront de se servir de ces nouveaux réseaux pour se maintenir. Dès lors, les jeunes se verront proposer à la fois des drogues de synthèse et de l'héroïne. L'usage d'héroïne risque ainsi de s'étendre à des milieux qu'il n'aurait pas dû toucher. Les héroïnomanes, toujours preneurs de nouveaux mélanges, viendraient également grossir le marché et risqueraient d'accroître la polytoxicomanie lourde. Enfin, le danger serait de parvenir à isoler la molécule permettant d'obtenir une véritable fidélisation, comme cela a été le cas avec l'héroïne.

En outre, il se peut que l'usage de ces produits aggrave les problèmes la délinquance. Ces drogues, en effet, ont en commun de rendre leurs usagers dangereux, non du fait du manque, mais par leur effet même (immédiat ou à terme). Par exemple, la prise régulière d'amphétamines peut entraîner des

pertes de contrôle, des délires, des passages à l'acte plus fréquents, des évolutions vers la paranoïa, des comportements irraisonnés et des violences répétées sur l'entourage. Finalement, ces jeunes, à l'origine insérés, risquent de tomber dans une spirale qui les conduira à la marginalisation.

En outre, le prosélytisme des consommateurs de ces nouvelles drogues risque d'être d'autant plus efficace qu'il s'agit d'adolescents qui fonctionnent entre eux, et sont particulièrement influençables du fait que leur appartenance au groupe leur confère une identité forte.

Du point de vue de la prise en charge, la consommation de substances synthétiques risque également de se traduire par des effets paradoxaux, dans la mesure où, le plus souvent, il n'y aura pas de demande : le jeune se sent normal, il ne ressent pas de manque, il ne fait que « s'éclater » avec ses copains le samedi soir, ne manifeste là que sa volonté d'intégration et non d'exclusion. La prévention n'en sera que plus difficile, son efficacité que plus limitée à l'égard de mineurs qui n'auront d'autre référence que celle d'une société qui exalte les pilules du bonheur.

Dans les années 1960, on se droguait pour se démarquer de la société ; demain, on prendra des amphétamines pour faire face aux exigences de la vie en société. L'évolution de l'opinion publique, elle-même, n'est pas prévisible. L'héroïne faisait peur : il n'est pas certain qu'il en aille de même pour les drogues synthétiques. Le grand public craindra les excès mais, dans le même temps, l'interdit social risque de faiblir face à la banalisation du phénomène.

Bernard Leroy

*Conseiller chargé de l'assistance juridique aux Etats
Programme des Nations Unies pour le Contrôle international des Drogues*

Géopolitique des drogues de synthèse

Dans le Comté de Jackson, Missouri (États-Unis), en juin 1997, les agents des stupés font irruption dans un modeste pavillon. À côté de la chambre de ses deux enfants de 8 et 4 ans, le père de famille a bricolé un laboratoire de fortune. À partir de produits chimiques de consommation courante et de médicaments en vente libre, il y produisait de la méthamphétamine, qu'on surnomme ici la « cocaïne du plouc », ou encore meth, crank ou ice. En 1992, le bureau de Saint-Louis de la Drug Enforcement Administration (DEA), la police fédérale antidrogues, avait saisi six de ces laboratoires dans tout le Midwest : une zone englobant, outre le Missouri, le Kansas, l'Iowa, le Nebraska, le Dakota du Sud et le sud de l'Illinois. En 1995, ce nombre était passé à 66 et atteignait le record de 303, en 1996.

À Johannesburg, Afrique du Sud, en juin 1997, dans la gare de la ville, louée pour la circonstance, une gigantesque rave party rassemble quelque 25 000 fans de musique techno. Le record national d'affluence est battu, et, c'est donc le jackpot pour les dealers d'ecstasy. Les observateurs estiment qu'il s'y est vendu entre 10 000 et 15 000 comprimés de la « drogue de l'amour », à un prix de vente unitaire compris entre 80 et 100 rands (de 105 à 130 FF) ce qui correspond à plus d'un million de francs de chiffre d'affaires. Au moins deux soirées géantes de plus de 10 000 personnes sont organisées chaque mois dans le pays du président Nelson Mandela. En 1994, la police n'y avait encore jamais saisi d'ecstasy. Pour alimenter ce marché tout neuf et en pleine explosion, les trafiquants troquent l'herbe de cannabis locale, exportée par tonnes, contre de la drogue produite aux Pays-Bas ou en Grande-Bretagne. Mais, au début de l'année, 3 laboratoires clandestins ont été démantelés dans la région de Johannesburg.

Ces deux exemples, parmi cent autres, illustrent l'importance prise dans le monde par les drogues de synthèse (également appelées psychotropes ou *dangerous drugs*), ainsi nommées par opposition aux drogues naturelles, tirées de plantes (comme les dérivés du cannabis, l'héroïne extraite du pavot et la cocaïne des feuilles du cocaïer).

Rappel historique

L'histoire de ces drogues de synthèse commence au XIX^e siècle, en même temps que les principes actifs des plantes à drogues sont identifiés. Les chercheurs de l'industrie pharmaceutique naissante s'en inspirent pour élaborer des composés imitant leur structure chimique. La recherche d'opiacés de

synthèse se développe, particulièrement en Allemagne, qui découvre la péthidine en 1939, puis la méthadone et le fentanyl. Les barbituriques (dépresseurs du système nerveux central utilisés comme somnifères) sont découverts en 1903 et leur consommation se répand aux États-Unis. Les stimulants ne sont pas oubliés. A Tokyo, en 1885, l'éphédrine est extraite de l'*Ephedra vulgaris*, une plante déjà utilisée par les Chinois il y a 5 000 ans. L'amphétamine et ses dérivés naissent de ces travaux qui sont également exploités aux États-Unis et en Allemagne. Ces trois pays en feront un usage intensif pendant la seconde Guerre mondiale pour doper leurs soldats.

C'est d'ailleurs au Japon qu'apparaît, pour la première fois, l'abus massif de drogues de synthèse. Après la défaite de 1945, les amphétamines y sont mises en vente libre, puis rapidement classées parmi les drogues dangereuses. Mais le mal était fait car, en 1954, deux millions de Japonais (sur cent millions d'habitants) consomment des cachets et 500 000 s'injectent la drogue.

En Occident, les psychotropes s'installent à la fin des années 1950. D'abord prescrits légalement, les dérivés amphétaminiques, vantés comme les drogues de la performance, rencontrent un succès foudroyant chez les étudiants espagnols ou chez les cols bleus de l'Amérique profonde. Ces drogues alimentent bientôt le marché clandestin. Sous forme d'ampoules pour injections intraveineuses, amphétamine et méthamphétamine gagnent la Scandinavie dans les années 1960. A Stockholm (Suède), on compte 4 000 toxicomanes en 1965. Aujourd'hui, héritage de cette époque, l'abus à grande échelle d'amphétamines est signalé dans de nombreux pays européens, dont l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, le Royaume-Uni et la Suède.

Cependant, l'explosion de l'offre mondiale des drogues naturelles, les redoutables effets secondaires des drogues de synthèse (« médicaments » dont le client est le premier cobaye), ainsi qu'un meilleur contrôle international des substances psychotropes (visées par la Convention des Nations Unies de 1971) empêcheront pendant longtemps le développement du marché de ces produits, à l'exception notable du Japon. Les *yakuza* ou *boryokudan* (la mafia nipponne) y détiennent le monopole de la distribution et développent des centres de production de méthamphétamine (l'*ice*, baptisée là-bas, *shabu*), en Corée du Sud, en Thaïlande, à Taiwan, puis aux Philippines. A la fin des années 1980, on estimait à deux tonnes la consommation annuelle de dérivés amphétaminiques au Japon. C'est depuis l'Asie qu'à partir de la fin des années 1980, la forme cristallisée du chlorydrate de d-méthamphétamine surnommée *ice* sera introduite par les triades taïwanaises aux États-Unis, *via* Hawaii et la côte Ouest.

Explosion de la demande

On peut considérer que la révolution des drogues de synthèse a véritablement commencé vers le milieu et la fin des années 1980. Elle est d'abord liée à

l'émergence d'une nouvelle sous-culture en Occident : le phénomène rave. Dès 1968, les Californiens avaient découvert la MDA, un dérivé amphotaminique aux propriétés légèrement hallucinogènes surnommé « pilule de l'amour ». Le produit avait été oublié pendant des décennies. La firme pharmaceutique allemande Merck l'avait identifiée dès 1914, ainsi qu'une « cousine » : la MDMA. Sous le nom d'ecstasy, la *love drug* fera irruption dans les discothèques européennes, associée à la musique techno. Le succès de la MDMA est foudroyant. En Angleterre, les trois drogues les plus consommées aujourd'hui sont, dans l'ordre, les dérivés du cannabis, l'amphétamine et l'ecstasy qui fait des ravages en Espagne, en Italie, en Allemagne et aux Pays-Bas (où sont fabriqués 80 % des dérivés amphotaminiques saisis dans l'Union européenne). Toujours à partir de laboratoires néerlandais, le LSD fait aussi un retour remarqué en Europe. Les drogues de synthèse bénéficient actuellement d'un incontestable effet de mode sur le vieux continent.

Outre-Atlantique, le phénomène semble également lié au reflux de l'épidémie de crack, constaté par les autorités américaines depuis le début des années 1990. Dans les rues des grandes villes, les consommateurs sont à la recherche de nouveaux produits aux effets puissants. La phencyclidine (PCP) connaît un regain d'intérêt au Canada (des laboratoires clandestins en Ontario s'en sont fait une spécialité) et sur la côte Ouest des États-Unis. Les dérivés du fentanyl (opiacés de synthèse), jusqu'à mille fois plus forts que l'héroïne, sont vendus dans les grandes villes du Nord-Est comme de l'héroïne n° 4 du Sud-Est asiatique. Et la méthamphétamine, partie de la côte Ouest au début des années 1990 pour conquérir le Midwest, est présentée par les autorités comme le « crack de l'an 2000 ». Avant la multiplication des laboratoires-cuisines du Midwest, l'essentiel de la production était cantonné en Californie et dans le Sud-Ouest, ainsi qu'au Mexique. La distribution du produit est assurée dans toutes les villes de l'Ouest des États-Unis par les gangs de rue hispaniques et, pour une part de plus en plus réduite, par les gangs de motards.

Ce boom a des explications pratiques. Les drogues synthétiques présentent l'avantage de pouvoir être produites à proximité des lieux de consommation, de ne pas toujours nécessiter de grandes compétences techniques (les « cuisiniers » du Midwest s'échangent la recette de la méthamphétamine pour 1 000 dollars, et beaucoup de producteurs d'ecstasy ont trouvé le secret de sa fabrication sur Internet) et d'être aisément dissimulables. De surcroît, un même produit peut indifféremment être conditionné sous forme fumable, injectable ou de poudre à sniffer. Robert K. Sager, patron du laboratoire de la DEA, estimait en 1986 que, pour un investissement de 150 dollars (moins de 900 francs), un chimiste peut produire en quatre jours 500 grammes de 3-méthylfentanyl. Or, une dose thérapeutique de ce produit se mesure en microgrammes (un timbre-poste pèse 60 000 microgrammes, ce qui donne une idée de l'encombrement du stock !). Le même chimiste pourrait donc commercialiser 50 millions d'unités de dosage au prix de l'héroïne, pour un bénéfice avoisinant les 500 millions de dollars (près de 3 milliards de francs).

Enfin, les trafiquants peuvent se jouer des contrôles en modifiant légèrement la formule d'une substance interdite pour créer une nouvelle drogue aux effets similaires non encore visée par la loi (on parle, dans ce cas, de *designer drug*).

Marché mondial

L'entrée en force des pays de l'ex-bloc soviétique sur le marché des drogues, depuis le début des années 1990, n'a fait qu'augmenter l'offre de produits. Les organisations criminelles y ont le choix entre le développement des cultures de plantes à drogues et la reconversion d'un appareil de chimie industrielle à l'abandon dans la production massive de drogues de synthèse. Cette dernière solution est favorisée par plusieurs facteurs : les produits chimiques de base ne sont soumis à aucun contrôle sérieux ; les chimistes très qualifiés et sous-payés sont légions ; les consommateurs de drogues de ces pays n'ont pas l'habitude des drogues naturelles et n'ont donc aucune prévention contre leurs ersatz. Or, ces dernières années, les signes de la mise en place, à l'Est, de productions à grande échelle, se sont multipliés.

La police allemande estime que 20 % à 25 % de l'amphétamine saisie sur son territoire en 1994 venait de Pologne. Selon les autorités de Varsovie, la production nationale satisfait 10 % de la consommation européenne. La République tchèque dispute aux Polonais le titre de deuxième producteur européen de psychotropes, après les Pays-Bas. La Pervitine, méthamphétamine sous forme liquide injectable, y supplante les drogues naturelles. L'industrie chimique locale produit en masse de l'éphédrine (principal précurseur de la méthamphétamine) qui est détournée vers le marché clandestin ou expédiée dans des pays où se développe la production clandestine d'ice (notamment le Mexique et les États-Unis). Différentes affaires, survenues depuis 1992, ont prouvé que la Lettonie et la Hongrie sont les terres d'élection d'investisseurs, notamment scandinaves et néerlandais, qui financent la production de MDEA et MDMA destinée à l'Union européenne. En 1993, enfin, l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) s'inquiétait de l'existence, en Bulgarie, d'entreprises d'État fabriquant des dérivés amphétaminiques, exportés sans autorisation sous la marque *Captagon* vers l'Afrique et les États du golfe persique, via la Turquie.

L'ex-URSS semble en passe de rattraper les performances de la Pologne et de l'ex-Tchécoslovaquie. Ainsi, l'Azerbaïdjan s'est fait une spécialité des opiacés de synthèse (méthadone, normorphine, 3-méthylfentanyl). En CEI (Communauté des États Indépendants), l'éphédrine synthétique est extraite de préparations pharmaceutiques et transformée en éphédrone (qui connaît également, depuis 1991, une vogue alarmante aux États-Unis sous le nom de methcathinone), produite en Russie, en Biélorussie, en Ukraine et dans les États baltes. *L'Ephedra vulgaris* pousse à l'état sauvage au Kirghizstan et au Kazakhstan.

La Chine tire aussi partie de ses ressources en *Ephedra*. Les laboratoires clandestins d'éphédrine et d'ice se multiplient dans le Guangdong et le Fujian, pour l'instant essentiellement à destination des marchés du Sud-Est asiatique et de la Russie (mais on retrouve l'éphédrine chinoise jusqu'au Mexique, dans les laboratoires des cartels qui approvisionnent le marché nord-américain). L'initiative de la production clandestine revient souvent aux Taïwanais, particulièrement bien implantés en Chine du Sud. Les barons de l'héroïne birmanes – les *Wa* ou *Khun Sa*, avant sa reddition à la fin de 1995 –, ont également entrepris de se diversifier dans la production de méthamphétamine. Ils alimentent essentiellement le marché local (Chine, Thaïlande).

La dernière particularité du marché mondial des psychotropes est que le flux habituel des produits est souvent inversé. Les puissances industrielles se glissent de plus en plus dans la peau du producteur ou du dealer, et les pays du Sud, dans celle du consommateur. Les dépresseurs du système nerveux central font ainsi l'objet d'un intense trafic Nord-Sud. Dans la plupart des pays d'Afrique, l'abus de barbituriques (séco-barbital) et de benzodiazépines (diazépam, flunitrazépam), produits de l'industrie pharmaceutique européenne détournés de leur usage thérapeutique, est devenu un problème majeur. Certains produits donnent également lieu à un trafic Sud-Sud. Ainsi, le trafic de méthaqualone s'est développé à partir du début des années 1980. Licitement produit en Inde, ce dépresseur non barbiturique (connu sous les marques *Mandrax* et *Quaalude*) était détourné à destination de l'Afrique du Sud, principal consommateur. Après l'arrêt de la production en Inde, en 1984, des laboratoires clandestins se sont développés dans la région de Bombay (sous le contrôle de groupes organisant le trafic d'héroïne), en Afrique australe (Afrique du Sud, Swaziland, Zambie, Mozambique, etc.) et, plus récemment, à Dubaï. On estime généralement que 70 % de la production mondiale est consommée dans les rues d'Afrique du Sud, où la drogue est fumée mélangée à de l'herbe de cannabis.

En conclusion, il est vraisemblable que le « mérite » douteux de la révolution des drogues de synthèse (dont l'ecstasy, dans toutes ses variantes, est la plus connue), au début du troisième millénaire, sera d'unifier les modes de consommation des drogues à l'échelle mondiale. La seule différence qui persistera entre le Nord et le Sud sera la qualité des produits. Mais, il est probable que cette toxicomanie de masse, qui touchera des dizaines de millions d'individus, ne fera que coexister avec la consommation « classique » des produits dérivés des plantes à drogue.

Michel Koutouzis

Chargé de recherche OGD (Observatoire Géopolitique des Drogues)

A propos de l'ecstasy : quelques remarques d'un clinicien

La question de l'ecstasy s'est posée à nous d'abord par le biais de questions de journalistes qui s'interrogeaient sur cette « nouvelle drogue ». Nos clients, dans les centres spécialisés, nous avaient certes parlé de ce produit, pour en avoir fait l'expérience. Mais il ne s'agissait pas (et il ne s'agit pas vraiment aujourd'hui) d'une question posée à l'intérieur de notre pratique clinique. Nous verrons que c'est en quelque sorte aux frontières de cette pratique quotidienne que se posent des problèmes liés à l'usage d'ecstasy, comme à la pratique des rave-parties.

Le discours des patients sur leurs « drogues » est la base du savoir des cliniciens, complémentaire des approches pharmacologiques, épidémiologiques, sociologiques... Placés, souvent en porte-à-faux, en position d'experts de « la drogue », nous ne pouvons toutefois pas toujours nous contenter d'avouer les limites de notre savoir. La « nouvelle drogue », si nous n'en connaissons que bien peu de choses, risque de devenir en plus la « drogue mystérieuse », que même les spécialistes ne connaissent pas. C'est pourquoi, durant l'année 1995, j'ai encouragé Rafaèle Cammas, alors interne au Centre Marmottan, à faire sur ce sujet son travail de thèse de doctorat en médecine. Il s'agissait d'avoir un minimum d'éléments objectifs, à partir de l'étude de la littérature internationale, et, si possible, de rencontres avec des usagers. Sur ce dernier point, les médias ont ici encore joué un rôle, puisque c'est grâce à sa participation à une émission de radio que Rafaèle Cammas a pu lancer un appel et rencontrer en entretiens des usagers qui ne se vivaient pas comme des toxicomanes. Les conclusions de cette thèse sont sans doute encore d'actualité aujourd'hui :

« Au cours de ces dix dernières années, l'ecstasy s'est imposée comme une des substances majeures dans le paysage des nouvelles drogues d'origine synthétique. Dès lors, elle a fait l'objet d'un intérêt souvent passionné de la part du milieu scientifique dont les multiples recherches nous ont permis d'acquérir une connaissance assez précise de ce produit.

La MDMA (3,4 méthylendioxyamphétamine), qui est le principe actif de l'ecstasy, est en fait une molécule ancienne. Issue de la recherche pharmacologique du début du siècle, elle ne sera jamais développée comme médicament. Elle appartient à la classe chimique des amphétamines. Cependant, ses modes d'action neurobiologiques, principalement sur le système sérotoninergique, la distinguent explicitement de cette classe de substances. De plus, elle

possède des propriétés à la fois stimulantes et psychodysléptiques spécifiques qui rendent difficile sa classification parmi les substances psychotropes traditionnelles.

En fait, les principaux effets décrits et recherchés par les usagers, résident dans une modification du vécu des émotions : accroissement des capacités de communication et d'empathie avec l'entourage, amélioration de l'estime et de la compréhension de soi-même, facilités d'introspection... Bien sûr, elle est aussi une drogue stimulante et euphorisante qui provoque une augmentation des perceptions sensorielles (sans pour autant, aux doses moyennes utilisées couramment, être hallucinogène). Généralement, les effets indésirables sont limités à de simples signes de stimulation sympathique. Cela ne doit pas faire penser pour autant que sa réputation de drogue inoffensive soit fondée ; au contraire, elle peut être responsable de complications somatiques sévères, souvent idiopathiques, parfois mortelles dans un tableau dominé par une hyperthermie fulminante, des convulsions avec coma, une coagulation intravasculaire disséminée, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë (survenant souvent dans le contexte des « soirées dance »). De même, des troubles psychiatriques variés (crise d'angoisse, attaque de panique, dépression, flash-back, épisodes délirants) peuvent être induits ou favorisés par cette drogue. Enfin, il faut préciser qu'il persiste de nombreuses incertitudes tant sur une potentielle neurotoxicité que sur les conséquences à long terme d'une consommation régulière.

Malgré ces risques toxiques, certains « thérapeutes » ont expérimenté, pendant une vingtaine d'années, l'usage de la MDMA dans le cadre de pratiques psychothérapeutiques. Mais ils représentent un courant minoritaire dont la validité des travaux n'a pas été suffisante pour empêcher, en 1985, le classement de la MDMA comme substance illicite qui marqua la fin officielle de cet usage thérapeutique controversé.

Aujourd'hui, la consommation d'ecstasy est presque exclusivement liée à un usage festif dans le contexte bien particulier que constituent les soirées techno (qu'elles aient lieu dans les raves ou les boîtes de nuit). L'association de cette substance à un mouvement musical est devenu le symbole d'une jeunesse qui revendique le droit à la fête, à l'hédonisme. Aussi, est-il difficile de parler de l'ecstasy en terme de drogue majeure s'inscrivant dans un usage toxicomaniaque. A travers notre étude, qui nous a permis de rencontrer des usagers de ce produit (dans une démarche de recherche et non de prise en charge thérapeutique), il apparaît que la consommation reste souvent contrôlée. Toutefois, il faut souligner que la participation aux raves, expérience totale où la drogue, la musique, la danse s'associent pour créer un état de transe, peut être, de l'avis même des sujets concernés, à l'origine d'un vécu addictif.

Nous concluons ce travail en nous interrogeant sur les perspectives d'avenir de l'ecstasy. Drogue à la mode, est-elle appelée à disparaître avec le style musical qui la sous-tend, ou peut-elle s'installer de façon durable dans les habitudes de consommation des nouvelles générations ? A l'avènement du

mouvement rave-techno, on a pu craindre d'assister à un retour du mouvement psychédélique des années 1960-70 dans lequel l'ecstasy serait susceptible de devenir une drogue majeure au même titre que le LSD. En effet, ces substances partageaient le fait d'être rattachées à un mouvement musical et toutes deux symbolisaient l'utopie de la drogue idéale, bonne pour l'individu et la société.

Cependant, il existe une différence majeure entre ces deux phénomènes. Le LSD était associé à une quête spirituelle qui prônait la recherche d'un avenir meilleur dans une société nouvelle qui ferait table rase des valeurs morales traditionnelles. La drogue était l'instrument d'une remise en question de la société en même temps que celui d'une politique de l'extase. Dans le mouvement rave-techno, cette dimension idéologique n'existe plus, et l'ecstasy répond davantage à un désir d'adaptation à la société qu'à une contestation de cette dernière. Si l'aspect « athéorique » présente le risque d'amoinrir l'impact du mouvement actuel, il lui permet cependant, pour l'heure d'être mieux toléré par le système social. Aussi, risque-t-on de voir se banaliser le produit ecstasy comme drogue douce, drogue de la sociabilité au même titre que le cannabis... ou bien encore comme ces substances psychotropes légales (tel le Prozac[®]) dont la consommation correspond à une demande d'étayage dans la gestion des difficultés existentielles.

Dans les années à venir, le destin de cette drogue sera fortement dépendant de la prise de position des différents acteurs sociaux (médias, professions de santé, système judiciaire...) sur ces problèmes auxquels, en tant que médecins, nous serons probablement confrontés un jour ».

(R. Cammas : *L'ecstasy : une nouvelle drogue*. Thèse de médecine, Faculté Xavier Bichat, 1995.)

Retour des excitants ?

Il n'existe pas une très forte adéquation entre la pharmacologie des substances et la place qu'elles prennent dans les différents modes d'usage. Pas plus qu'il n'y a une logique scientifique à la base du classement des substances psychoactives comme drogues illicites, il est difficile de prévoir quelles substances donneront lieu à abus ou à dépendances. L'histoire, les modes, les facteurs culturels, économiques et autres jouent un rôle important aux côtés de l'effet objectivable des produits. L'originalité de la molécule MDMA, potentiellement à la fois excitante et hallucinogène, lui a donné une curieuse place à une époque qui semble voir un regain d'intérêt pour les excitants. On retrouve en effet dans ce groupe (des *excitantia* de Lewin, 1924) aujourd'hui :

- la drogue qui reste presque un élément de « distinction », d'appartenance à une élite : la cocaïne, symbole aussi d'efficacité et de performances accrues ;
- une substance vécue — même parmi les toxicomanes et les intervenants — comme la drogue de rupture absolue, de « déglingue », de folie, qui symbolise

au mieux ce que François Dubet appelle « le trou noir » (comme sortie de la « galère ») : le crack. De façon intéressante, il s'agit exactement de la même chose que la précédente, au niveau pharmacologique. Et il n'est pas certain que la différence de prix (pour une quantité égale de principe actif) explique cette différence ;

- avec l'ortenal (médicament détourné dont les toxicomanes n'utilisent que l'amphétamine, et non le gardénal), les amphétamines sont une sorte de « crack du pauvre ». On peut aussi mettre dans ce groupe l'artane (antiparkinsonien détourné de son usage) ;
- le Prozac[®], et bientôt ses successeurs, est l'excitant des gens (socialement) normaux. Le survector, autre antidépresseur, donne lieu à des abus bien connus ;
- dans ce paysage, la place de l'ecstasy est celle de la fête, de la jeunesse ; ni instrument de rupture, ni outil d'intégration, mais simplement de récréation.

Nous avons connu une vague d'usage d'amphétamines (sous diverses formes), dans les années 1970. Elles étaient liées à la violence, révolte ou rage, même si en Europe des groupes du type *Hell's angels* n'avaient pas la même visibilité qu'en Amérique du Nord. Les réglementations et les modes avaient grandement fait régresser ce phénomène.

Il est difficile de faire autre chose qu'avancer des hypothèses quant aux causes d'un retour des excitants. Cependant, en ce qui concerne les usagers de centres spécialisés, on peut oser l'idée d'un lien avec une certaine « banalisation » des opiacés, qui ont été en France la drogue de la rupture, de la non intégration, depuis les années 1970. La politique de réduction des risques, la généralisation des prescriptions de méthadone, et surtout de subutex (près de 40 000 personnes concernées aujourd'hui) tendent, sinon encore à « normaliser » la condition de toxicomane, du moins à ôter à l'héroïne son prestige hégémonique. Par exemple, pour l'année 1996, parmi les hospitalisés pour sevrage au Centre Marmottan, qui continuent à 80 % à se dire héroïnomanes, environ la moitié étaient usagers d'opiacés de substitution.

Regard des toxicomanes sur l'ecstasy

Les « clients » sont, en fait, nombreux à avoir essayé l'ecstasy, mais ne la considèrent pas comme une « vraie drogue », donnant lieu à dépendance. Leurs expériences restent le plus souvent ponctuelles, ou occasionnelles.

Ce qu'ils en attendaient n'était pas l'effet hallucinogène ou « entactogène », mais le « speed », l'effet excitant. Et, de ce point de vue, l'ecstasy semble plutôt décevante, par rapport aux amphétamines ou à la cocaïne. Le rapport « défonce/prix » est en quelque sorte plutôt mauvais (en 1995, le prix allait jusqu'à 100 ou 150 franc). De temps en temps, nous voyons de jeunes usagers d'ecstasy qui n'ont pas le profil de nos clients habituels. Les motifs de consultation sont alors divers. Le plus souvent, il s'agit de l'inquiétude des parents

devant, non seulement l'usage de produits, mais la participation à des rave-parties, souvent liée à un certain désinvestissement d'activités plus laborieuses. Plus rarement, il s'agit de l'inquiétude des jeunes eux-mêmes, qui sont demandeurs d'informations. Dans quelques cas, la prise d'ecstasy déclenche une décompensation psychotique. Comme cela arrive parfois avec le cannabis, ce qui est pris par le sujet et l'entourage comme effet du produit est, en réalité, une vraie expérience délirante primaire. Et le risque est ici surtout dans la méconnaissance de ces problématiques par les médecins ou les psychiatres. L'importance d'une prise en charge précoce sur le plan psychologique de ces épisodes est sans doute déterminante pour l'avenir des sujets, et les idées de « drogue » et de « toxicomanie » peuvent retarder cette prise en charge.

Cette interface entre psychose et usages de drogues est complexe, particulièrement peut-être en matière d'excitants. Les auteurs japonais continuent de soutenir l'existence de psychoses amphétaminiques chroniques, non sans arguments cliniques, dans un pays où la drogue principale est l'amphétamine.

De la fête à la thérapie paradoxale

Un usage particulier de l'ecstasy relève de cette interface, et montre que la « drogue » est souvent une façon d'utiliser les propriétés d'une substance, quasiment à l'inverse des dogmes médicaux. Il s'agit de son usage comme produit « délirigène » potentiel par des sujets psychotiques dont la médecine essaie au contraire de réduire les délires. Nous connaissons cette problématique depuis longtemps, notamment à travers le cas de patients suivis en milieu psychiatrique auxquels le médecin prescrit des neuroleptiques et un antiparkinsonien et qui, en fait, ne prennent que ce dernier, surtout s'il s'agit d'artane. Délirer artificiellement, avoir un certain pouvoir de contrôle sur ce délire, ne serait-ce qu'en précédant l'inéluctable, peut parfois avoir une dimension authentiquement positive, sinon thérapeutique. Une autre thèse de médecine, celle de B. Leconte-Rigoni, tente d'explicitier un peu ce processus à travers l'analyse du « cas » de Philip K. Dick, auteur de science-fiction génial, psychotique et amphétaminomane.

Un de mes patients avait longtemps eu recours à cette stratégie paradoxale, qui l'avait rendu dépendant des amphétamines et des opiacés, mais lui avait évité une « carrière » de malade mental chronique. Avec l'âge, un peu lassé de la marge, il accepte de prendre les quelques neuroleptiques que je lui prescris, et vit de façon satisfaisante tant sur le plan social qu'affectif. Mais c'est au prix d'un équilibre assez complexe, et d'un découpage de son existence en deux parties. La semaine, il prend des neuroleptiques, travaille, et joue en quelque sorte le jeu de la normalité. Le week-end, en revanche, il doit faire la fête, arrête les neuroleptiques et prend de l'ecstasy. Au début, cette pratique était

liée à la fréquentation de boîtes de nuit branchées. Aujourd'hui, c'est devenu une pratique privée, qu'il ne partage qu'avec sa femme.

Diffusion et banalisation ?

Les cadres et les modèles que nous avons pu construire pour essayer d'appréhender la conduite des « toxicomanes » ne sont donc pas très adéquats pour cerner la problématique de l'usage d'ecstasy, moins encore celle des *rave-parties* ou de la culture *techno*.

Mais cet exemple de pratique devenue privée montre que le statut de ce produit est variable, et pourrait conduire à une diffusion de formes d'usages moins socialisés, plus solitaires, plus toxicomaniaques ou addictifs. Les filières de distribution, les lieux de l'acquisition, comme le prix du produit, évoluent déjà. Parallèlement, le profil des « toxicomanes » ne cesse de se modifier. Les frontières entre drogues licites et illicites sont moins nettes. Nous avons vu que la généralisation des pratiques de substitution y était pour quelque chose. Mais la démarche des usagers évolue aussi. À côté de l'esthétique héroïsante ou ordalisante des toxicomanes des années 1970, nous avons vu l'émergence des *punks*, des *skins*, des petits *dealers* de « banlieues ». Un certain type de clients nouveaux apparaît aujourd'hui : des jeunes en « galère », qui utilisent surtout des benzodiazépines et de l'alcool (la bière haut-dosage, Bavaria 8,6 ou Amsterdam 10°, devenant la plus « dure » des drogues actuelles).

Dans ce contexte, l'usage d'amphétamines a réémergé, avec le détournement du Survector[®], mais surtout de l'Orténal[®]. L'ecstasy, si le prix et les filières le permettent, pourrait devenir l'une des substances utilisées de cette façon « *destroy* » (un peu de fête dans la déglingue).

Avenir des raves

Les rave-parties et la culture techno sont probablement un phénomène plus hétérogène qu'il n'y paraît. À côté de jeunes socialement bien insérés, et psychologiquement équilibrés, s'y retrouvent des marginaux, d'anciens babacool ou toxicomanes.

Astrid Fontaine (coauteur du livre « Ravers ») insiste beaucoup sur la différence entre le mouvement techno-rave et le psychédéisme, et sur la méfiance des jeunes envers les possibles récupérations par d'anciens soixante-huitards, ou par des entreprises sectaires. Comme R. Cammas, elle insiste sur le côté « non idéologique » de ce mouvement, son absence de dimension politique revendiquée ou de quête religieuse reconnue. Mais il faut se souvenir que le psychédéisme, comme le mouvement hippy, n'ont pas non plus en leur temps, été vécus comme des mouvements d'envergure, surtout en Europe. Les

jeunes utilisateurs de LSD que nous pouvions voir dans les années 1970, étaient-ils si différents des ravers d'aujourd'hui ? (est-ce une coïncidence si l'acide refait son apparition, dans ce contexte de fêtes collectives). L'insistance avec laquelle les acteurs rejettent le parallèle entre techno et psychédéisme évoque au psychiatre le mécanisme de la dénégaration : pour s'en défendre autant, ne faut-il pas au moins y avoir pensé ?

Nous avons sans doute la chance d'assister à un début de pratiques sociales qui intègrent l'usage de substances psychoactives à un contexte festif. Les lendemains de mai 68 ont montré qu'il n'y avait pas que des éléments négatifs dans les mouvements marginaux ou contestataires. L'apparition de la vague actuelle de toxicomanies est peut-être en partie la mise en avant de la part la plus pathologique, la plus visible, d'un phénomène plus vaste, qui aurait gagné à ne pas être abordé uniquement en termes de pathologies. Le contexte de l'abord des toxicomanies, dominé par la logique de santé publique et la politique de réduction des risques peut offrir aujourd'hui les moyens d'accompagner le phénomène de façon moins dramatique et répressive.

C'est en ce sens que les recherches (celles de l'IREP, de M. Schiray, de M. Esterle du CESDIP sur le risque routier, etc.) pourront bénéficier de la participation d'associations à des actions de prévention, qui ne sont pas fondées sur l'idée d'une éradication du fléau, comme celles de Médecins du Monde en collaboration avec *Techno-plus*.

Se repose, de façon encore plus tranchée, le problème de l'opposition entre ces actions nécessaires et le cadre légal durement prohibitionniste.

Marc Valleur
Psychiatre, Centre Marmottan

Qu'interdit-on ? Que punit-on ? Que soigne-t-on ?

Cet exposé reprend les termes d'un article publié dans *Le Monde* du 30 septembre 1997, ainsi que quelques éléments d'une recherche à paraître sur l'histoire contemporaine de la dépression¹. Il ne porte pas sur l'ecstasy, domaine dans lequel je n'ai pas de compétence particulière, mais sur quelques problèmes généraux auxquels il me semble bon de réfléchir.

Je propose une triple hypothèse sur la question des psychotropes aujourd'hui, envisagée du point de vue de ce que l'on pourrait appeler une anthropologie de la personne. Si toutes les sociétés forgent leurs conceptions de la personne, l'anthropologie nous a appris, pour simplifier, que ces conceptions diffèrent largement selon qu'elles sont portées par des sociétés qui croient soit au pouvoir des ancêtres, soit en la puissance structurante de la loi du père. Dans les sociétés occidentales, ces conceptions ont évolué (elles ne sont évidemment pas tout à fait les mêmes en 1800, en 1900, en l'an 2000) et évoluent encore.

Combiner la question de la loi et celle des risques

Dans les milieux professionnels concernés, le consensus sur l'interdit des drogues illicites s'est érodé. Faut-il évoquer l'émergence de politiques de réduction des risques qui remettent en question l'accord sur la prohibition ? Le grand problème français est de savoir comment tenir ensemble la question de la loi et celle des risques. Plusieurs rapports publiés ces dernières années en France proposent la légalisation du cannabis et la dépénalisation des usages des autres drogues. Pour le cannabis, le problème majeur est la distance entre l'illégalité du produit et la légitimité croissante de son usage. Cette distance accroît la crise de signification de la loi. Par ailleurs, la neurobiologie considère que la distinction entre produits licites et illicites repose sur des bases scientifiques douteuses, tandis que les recherches de terrain en sciences sociales et les enquêtes longitudinales ont montré que la toxicomanie n'est pas le destin inéluctable des consommateurs des drogues (y compris les plus dures, comme l'héroïne). La signification de l'interdit des drogues devient floue. La

1. *La fatigue d'être soi*. A paraître aux Editions Odile Jacob, Octobre 1998.

crise actuelle du rapport à la loi est une crise de la référence en terme de permis et de défendu. Il faudrait passer aujourd'hui de la question : « Qu'est-ce qui est permis ? », à la question « Qu'est-ce qui est possible ? »

Soin/confort/dépendance : le statut du sujet

Les limites entre fonctions thérapeutiques et fonctions dites de « confort » des médicaments psychotropes sont l'objet de vives polémiques : elles ont d'abord porté sur les benzodiazépines, puis sur les antidépresseurs (avec la mise sur le marché des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ISRS). Soulage-t-on des détresses sociales ? Soigne-t-on d'« authentiques » pathologies mentales ? Se contente-t-on d'alléger des symptômes-cibles ? L'opinion publique est-elle bien informée des risques d'usages chroniques de psychotropes ? A tort ou à raison, la perception de ces médicaments a fini par basculer dans le conflit soin/confort/dépendance. Et l'objet du soin est devenu incertain.

Les polémiques contemporaines concernant les antidépresseurs sont étonnantes. En premier lieu, dans les années 1960, la notion de « confort » n'était pas connotée négativement dans la littérature psychiatrique et médicale. Au contraire, on se réjouit à l'époque d'avoir trouvé des molécules capables d'améliorer le confort neuropsychique de gens mal adaptés à la vie actuelle. Alors, pourquoi le « confort » est-il un problème aujourd'hui ? Ensuite, tout le monde attendait des produits comme les ISRS dès 1960 : faibles effets secondaires, faible toxicité, plus grande maniabilité des molécules. Tous les psychiatres ayant prescrit l'Upstène® au début des années 1980 s'en souviennent avec émerveillement – nombreux sont ceux qui évoquent « les temps bénis de l'Upstène® ». Ce n'est donc pas l'innovation technique, en l'occurrence pharmacologique, qui a déchaîné des espoirs fantasmatiques et des peurs qui le sont tout autant. En quoi la possibilité de gérer d'une façon fine nos humeurs est-elle devenue aujourd'hui un problème ? Quelle est la nature de ce problème ? Les antidépresseurs classiques ne remaniaient-ils pas « la personnalité » en levant les syndromes dépressifs ? Une psychanalyse n'en fait-elle pas autant, quand elle réussit ? La guérison n'implique-t-elle pas un changement ? Nous touchons là un point décisif : guérir un malade d'un trouble mental n'équivaut pas à le débarrasser d'une grippe ; nos convictions normatives sur la personne sont toujours en jeu. L'ambivalence des psychotropes ne vient pas ni du fait qu'ils soient, comme tout médicament, à la fois remède et poison, ni de leur éventuelle toxicité : on ne meurt pas d'une surdose d'ISRS, alors que la dose létale est vite atteinte avec l'aspirine (qui s'avère largement plus dangereuse que ces antidépresseurs). Nous prenons bien en permanence de l'aspirine pour alléger des symptômes de douleur, pourquoi devrait-il en être autrement d'un antidépresseur, lorsqu'il est sans danger ?

La raison profonde des polémiques est qu'aujourd'hui les antidépresseurs font tenir ensemble à la fois un espoir et une peur. S'ils apparaissent comme une magie blanche, par l'espoir qu'ils donnent de surmonter toute souffrance psychique, ils se présentent simultanément et, pour cette raison-même, comme une magie noire. Ils incarnent, à tort ou à raison, la possibilité illimitée d'usiner son intérieur mental pour être plus que soi, mieux que soi ou autrement que soi. Cette possibilité n'existait pas avec les anciens antidépresseurs², leurs effets secondaires étant supposés suffisamment gênants pour que les patients cessent de les prendre dès les symptômes dépressifs levés et la rémission ou la guérison obtenues. Ces médicaments incarnent quelque chose de plus que l'ambivalence du *Pharmakon* : ils agissent sur l'esprit. Or nous, les modernes, nous avons, en ce qui concerne l'esprit, le cerveau, la psyché, le mental, des cosmologies qui nous appartiennent en propre. Nous sommes travaillés par des croyances, des mélanges inséparables de vérités et d'illusions à propos de ce que nous sommes, de ce que nous pourrions être et de ce que nous devrions être.

La transformation de la personnalité en dehors d'un diagnostic médical est traditionnellement incarnée par l'usage de drogues. Les antidépresseurs, à la suite des anxiolytiques et des hypnotiques, étendent à toute la société certaines craintes suscitées par la drogue depuis longtemps. Il semble qu'il se soit récemment produit, à tort ou à raison, un rapprochement entre ces deux mondes. Un problème diagnostic tout à fait courant en médecine, et plus particulièrement en psychiatrie (définir une maladie et prescrire un traitement approprié), s'est transformé en un problème « moral » fondateur de la peur que les drogues nous inspirent : quelles sont les limites à la propriété de soi au-delà desquelles on pourrait parler d'homme artificiel ? Dans une société où se consomment en permanence des substances psychoactives agissant sur le système nerveux central et modifiant artificiellement l'humeur, on ne saurait plus qui est soi-même ni même qui est normal. Aujourd'hui, la préoccupation exprimée par tous pour les dépendances est l'une des manifestations de ce problème des limites à la propriété de soi. Si notre notion de la personne n'était pas en jeu, nous raisonnerions exclusivement en termes de risques, et particulièrement de toxicité, non en termes de dépendance. Nous serions capables de traiter avec moins de passions la question des drogues et nous n'aurions pas les inquiétudes qui sont les nôtres depuis une quinzaine d'années sur la surconsommation de médicaments psychotropes.

On comprend mieux, dès lors, cette polémique confuse et décisive sur les frontières entre le normal et le pathologique. Doit-on soigner le mal de vivre ? Celui-ci n'est-il pas le prix de la liberté ? Toute souffrance doit-elle donner lieu à traitement ? etc. On soigne le malade, mais doit-on soigner le « sujet » ?

2. Encore que la littérature psychiatrique signale depuis longtemps des dépendances aux IMAO qui résulteraient de leurs effets stimulants. Mais, il n'existe pas d'études sur ce point.

Quel est ce « sujet » dont on parle tant. En tout cas, il se plaint et on le plaint. Cette polémique est particulièrement significative de ce que l'esprit, pour nous, les modernes, constitue le noyau sacré de la personne. Elle devrait contraindre à répondre clairement à la question : Que soigne-t-on et de quoi s'agit-il de guérir ? La psychiatrie actuelle manque d'une réflexion sur la guérison, et cela d'autant plus qu'une pathologie comme la dépression est de plus en plus considérée comme une pathologie récidivante, voire chronique, et que les recommandations pour des traitements à long terme, voire à vie, c'est-à-dire de maintenance, sont assez communes dans la littérature psychiatrique. Les controverses qui faisaient la grandeur de la psychiatrie française ont disparu.

Possible/impossible, permis/défendu, normal/pathologique, il semble que nous ayons aujourd'hui un triple problème de frontières lié à nos incertitudes sur le statut du sujet.

Recomposition du paysage psychiatrique

Ces changements s'insèrent eux-mêmes dans une transformation globale de la santé mentale, qui confère à la notion de dépendance une extension considérable dans les sciences cliniques. La dépendance désigne désormais une relation pathologique, un comportement : chacun peut être dépendant d'une activité (le jeu, l'achat, la nourriture) ou d'une personne (addiction sexuelle). Parallèlement, on constate une tendance du regard psychiatrique à se centrer sur les troubles de l'humeur, en particulier les dépressions. L'addiction est la cousine germaine de la dépression. Aujourd'hui émerge une insécurité identitaire, marquée par le vide dépressif et le remplissage addictif, lequel apparaît comme un mode de défense contre les affects dépressifs. Cette recomposition du raisonnement psychiatrique est révélatrice des transformations de notre expérience collective de la personne. La psychiatrie est en effet une pratique du sujet pathologique ; son objet est plus que psychiatrique (c'est en cela, qu'elle concerne le sociologue ou l'historien).

Cette recomposition résulte de transformations normatives. Le couple dépression-addiction nous instruit sur notre expérience actuelle de la personne. Il incarne le passage d'une société fondée sur la culpabilité et la discipline, à une société fondée sur la responsabilité et l'autonomie. Là où les règles sociales commandaient des automatismes de conduite et réprimaient des transgressions, elles demandent aujourd'hui de l'initiative individuelle et des aptitudes mentales. De la culpabilité à la responsabilité, les rapports entre le permis et le défendu sont entrés dans le brouillard. Le conflit intrapsychique n'a pas disparu et nous ne sommes pas moins chargés de lois qu'auparavant, mais nous avons des difficultés certaines à repérer celui-là et à nous donner celles-ci. Les lois de l'inconscient qui structurent notre équilibre psychologique, et celles de la société qui gouvernent la paix publique, sont quelque peu

confondues. Plus exactement, la personne semble moins rongée par la culpabilité d'un sujet, c'est-à-dire par le conflit entre un interdit et un désir, que par la responsabilité d'un individu devant initier l'action. Les exigences d'action et de performance individuelles se sont largement accrues. Ainsi, pour trouver un emploi précaire, il faut de nos jours faire preuve de motivations, de capacités de présentation de soi, etc. Le poids que chacun est pour lui-même s'accroît. Autrement dit, les normes sociales poussent au dépassement permanent. C'est la désinhibition de l'action qui importe, et non la conformité aux règles ou aux habitudes. La dépression relève moins d'une problématique de la faute que de l'insuffisance, moins de l'univers de la loi que du dysfonctionnement, moins d'une référence à un conflit qu'à un déficit. Le déprimé n'est pas à la hauteur des exigences qu'il s'impose à lui-même et qu'on lui impose. Le comportement addictif est un moyen de combler ses insuffisances.

Une telle société exige l'autonomie des individus, c'est-à-dire leur capacité à s'appuyer sur des ressorts intérieurs de type mentaux. Or, au-delà des psychotropes, les technologies de stimulation du mental sont très développées. Pensons à cette extension indéfinie des techniques psychothérapeutiques que représente la transformation personnelle, qu'elle soit issue des renouveaux religieux, du New Age ou des multiples approches psychologiques développées à partir des années 1970. L'imputation de la responsabilité à l'individualité s'est accompagnée d'un développement généralisé de technologies identitaires, d'industries de l'estime de soi ou de marchés de l'équilibre intérieur tout à fait hétéroclites, mais promis semble-t-il à un bel avenir³. Dès lors, l'économie générale des désordres de l'esprit se trouve recomposée. Elle émerge au croisement de changements normatifs profonds et de transformations tant des connaissances biologiques et psychiatriques, que des références employées par les professionnels de santé mentale. Cette redistribution des cartes n'a pas encore été interrogée. On mesure peut-être la tâche restant à accomplir si l'on tente de sortir des stéréotypes (Pourquoi se drogue-t-on ? Faut-il considérer le drogué comme un malade ou un délinquant ? etc.), pour penser les liens entre l'individualité contemporaine et ses psychotropes.

Alain Ehrenberg

Directeur du Groupement de recherche du CNRS
« Psychotropes, Politique, Société », GDR G1106

3. Voir Alain Ehrenberg. *L'individu incertain*. Paris, Calmann-Lévy, 1995. Réédition Hachette-Pluriel, 1996.

Quelles conditions pour la prévention ?

Devant le risque évident de consommation de drogues à l'occasion des rave parties, et dans le cadre de l'application stricte de la loi du 30 décembre 1970 interdisant l'usage, la détention et le trafic de produits stupéfiants, le ministère de l'Intérieur (à l'intention des préfets et des maires) et le ministère de la Défense (aux échelons locaux de la gendarmerie) avaient diffusé des notes d'information incitant, dès 1994, à l'interdiction pure et simple des soirées rave et à une « riposte » dans le cas où l'interdiction était transgressée. Les soirées clandestines se sont alors développées, présentant du fait même de leur clandestinité des risques accrus et rendant plus difficile toute intervention de prévention et de soins de première urgence.

Ce sont les associations, nombreuses en France, issues du mouvement *techno* et présentes depuis longtemps sur les lieux, qui ont dénoncé publiquement les conséquences sanitaires entraînées par cette position répressive. Des négociations interministérielles ont contribué, depuis mars 1997, à rapprocher les points de vue. La reconnaissance de la culture *techno* et de la scène *dance*, ainsi que de toutes leurs composantes, est acquise : elle entraîne en contrepartie une responsabilisation des organisateurs et assure la possibilité d'une action préventive plus déterminée et d'une intervention sanitaire.

Grâce aux expériences menées par leurs partenaires européens, en raison de l'évolution même de la toxicomanie et de ses tendances révélées par la consommation des drogues de synthèse, les pouvoirs publics français sont conduits à adopter deux positions.

Approche traditionnelle : prévention en amont

Ce type de prévention est une approche traditionnelle, mais dont il faut tenir le cap. Si l'on considère que l'usage de toutes les substances psychoactives peut faire courir un risque aux jeunes les plus fragiles, tenter d'éviter le premier usage relève de la responsabilité éducative et d'une démarche permanente et globale. La cible de ce premier temps de la prévention est donc constituée par les jeunes non consommateurs. Il s'agit, très en amont des difficultés de l'adolescence, d'intervenir précocement pour remédier aux signes de vulnérabilité manifestés par l'enfant et l'adolescent, et de travailler avec eux tous les facteurs de protection qui peuvent leur permettre d'acquérir

estime de soi et possibilité de choix et d'indépendance. A ce niveau-là, l'accent est davantage mis sur la sensibilisation et la formation de tous les éducateurs : travail sur les représentations, connaissance de l'évolution psychique de l'enfant et de l'adolescent et réflexion sur les motivations, connaissance plus spécifique des substances psychoactives et de l'organisation de la prévention en France.

Une plaquette sur l'ecstasy, élaborée par la MILDT avec ses partenaires interministériels a été très largement diffusée dans les milieux de l'enseignement et de l'animation au début de l'année 1997. Elle avait pour objectif de faire comprendre les motivations que pouvaient avoir les jeunes à consommer, de convaincre que l'expérience de la consommation d'ecstasy n'était jamais inoffensive et que ne pas la tenter ou la renouveler pouvait permettre d'éviter des risques importants. Elle ne comportait, en revanche, que de timides indications sur la réduction des dommages. L'adresser aux éducateurs permettait alors de contourner la difficulté, soulevée par les partenaires répressifs, qui serait née d'une présentation (considérée comme une incitation ?) des précautions à prendre lors de la consommation.

Dans le même temps, la Gendarmerie nationale sortait un *flyer* destiné à prévenir les jeunes, avec leurs mots et leurs représentations, de tous les dangers de la consommation d'ecstasy. Ce support de l'intervention des gendarmes en milieu scolaire n'a pas été reçu favorablement par le ministère de l'Education nationale, opposé à toute information systématique sur les effets des substances psychoactives illicites.

Nouvelle approche : soutien aux associations spécialisées

Malgré les difficultés rencontrées, ces deux publications d'origine gouvernementale restaient en retrait par rapport aux actions mises en place par certains de nos voisins européens et à l'action militante des associations spécialisées. Or ces associations ont été un groupe de pression auprès des pouvoirs publics. De plus, leur action déterminante se trouve à l'heure actuelle validée par les travaux récents sur la prévention, commandés par la MILDT au professeur Parquet.

Selon ces travaux, la prévention doit aussi permettre d'éviter le passage d'un comportement d'usage occasionnel à un comportement d'usage nocif. Elle conduit à porter une attention aux consommateurs qui ne sont pas dépendants, mais à qui leur fragilité ou leur mode de vie fait courir des risques, ou qui demandent de l'aide pour apprendre à gérer leur consommation. A cet égard, les informations données par les écoutants de « Drogue Info Service » ont été précieuses. C'est donc la deuxième position adoptée.

C'est en fonction de ces avancées et de ces informations que la Direction générale de la Santé a, dès l'année 1997 et pour la première fois, soutenu

financièrement les groupes d'auto-support (*Techno +, Tipi, Elf, Keep Smiling*) et commandé à l'organisation non gouvernementale Médecins du Monde une recherche-action-prévention intitulée « Nouvelles drogues, nouveaux usages ». L'intervention de Médecins du Monde s'est organisée sur plusieurs plans :

- assurer dans un certain nombre de raves une présence médicale minimale, mais capable d'intervenir en cas d'urgence vitale ou de syndrome somatique ou psychiatrique réclamant en urgence une intervention médicale ;
- participer à des stands de prévention et d'information avec les associations d'auto-support citées plus haut et partenaires de projet ;
- élargir le champ d'intervention de la réduction des risques de contamination sexuelle par le virus du SIDA et ceux des hépatites ;
- concourir à la formation spécifique de secouristes amenés à effectuer des permanences dans les raves qui seront à l'avenir autorisées, et lors des grandes manifestations festivalières de l'été.

Cette approche s'appuie sur la conviction qu'une éducation préventive peut permettre aux sujets utilisateurs de développer leur esprit critique et de se sentir outillés pour effectuer des choix responsables. Elle intègre aussi une réduction des dommages. S'inspirant des expériences menées à l'étranger, le projet de Médecins du Monde recherche en même temps une adaptation au contexte culturel et législatif français. Médecins du Monde fait la proposition qu'un encadrement par les pairs peut être, dans ce domaine, particulièrement pertinent : les pairs - ou groupes d'auto-support, seraient à même d'aider les sujets présentant des complications psychiatriques à consulter un médecin, diminuant de ce fait les délais entre le début des troubles et la première consultation. La MILDT souhaite vérifier la pertinence des interventions des groupes d'auto-support.

Cette recherche-action, dont l'ensemble des résultats n'est pas encore connu, va cependant permettre d'étayer le savoir-faire d'autres organisations. C'est ce que prévoit le programme d'action de la Direction générale de la Santé, mais aussi d'autres ministères, comme celui de la Jeunesse et des Sports qui a mis en place des hébergements d'urgence pour les jeunes errants qui fréquentent les festivals d'été et y consomment des drogues de synthèse. La MILDT commence, pour sa part, outre l'aide distribuée aux ministères, à soutenir quelques opérations d'un type nouveau (formation au secourisme de jeunes qui participent aux raves). Certaines de ces opérations s'inscrivent dans la semaine européenne de prévention.

Les grandes orientations de cette nouvelle démarche de prévention sont :

- l'information sur les risques liés à la consommation et sur les maladies sexuellement transmissibles. A ce propos, la France doit encore se doter d'un arsenal d'outils permettant l'information et la réflexion, prévus au titre de la campagne de communication de la MILDT ;
- une assistance d'ordre psychologique, marquée par l'écoute ;

- l'assistance sanitaire, quand elle est requise, prévoyant des soins d'urgence et/ou l'orientation vers des structures médicales ou spécialisées.

La question de l'opportunité et de l'intérêt du *testing* fait encore l'objet d'un débat entre les tenants du développement de la politique de réduction des risques lors de la consommation des nouvelles drogues et les tenants de l'injonction qu'imposerait le « principe de précaution », compte tenu des incertitudes actuelles sur les effets à long terme des produits.

Françoise Moyen

Chargé de mission « Prévention »

Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT)

« Prévention à la carte », borne interactive pour la prévention primaire

« Prévention à la carte » est un outil interactif d'information, sensibilisation, prévention et éducation à la santé, principalement orienté vers la prévention primaire (et secondaire) de l'usage, de l'abus et de la dépendance éventuelle vis-à-vis des produits psychoactifs (y compris l'alcool, le tabac et les médicaments psychotropes, les drogues « licites » ou « illicites »). Grâce aux ressources de l'intelligence artificielle, cet outil délivre des réponses personnalisées prenant en compte la situation rencontrée, et recueille simultanément, en toute confidentialité et dans le plus strict anonymat, des données statistiques d'intérêt épidémiologique (notamment destinées à guider et optimiser des actions de prévention de proximité, majoritairement orientées vers un public jeune).

Outil de promotion de l'autonomie individuelle

Les auto-questionnaires arborescents de ce dispositif interactif permettent de retracer une trajectoire biographique individuelle, de repérer, en amont de toute consommation, d'éventuels facteurs prédictifs de vulnérabilité (ou de protection) et de dresser un profil de l'utilisateur et de son mode de consommation. La socialisation de cet outil interactif, qui fait l'objet d'une véritable appropriation de la part de ses utilisateurs, s'inscrit dans la logique des « pairs », personnes-relais proposant à d'autres jeunes (le public-cible) de les aider à finaliser cet outil en fonction de leurs besoins et de leurs attentes : cette logique participative et impliquante, renforcée par le recours à des outils complémentaires, conçus et présentés par des pairs (visuels couplés à un auto-questionnaire d'évaluation), suscitant la participation du public visé à un projet partagé de recherche/action de terrain, permet, d'autre part, d'éviter de paraître délivrer directement une quelconque « dose de prévention » aux intéressés. L'approche retenue est non pas la logique du produit mais celle de la personne - usager potentiel ou actuel. Le dispositif est centré non pas sur l'injonction et l'interdit (susceptible de susciter la transgression), mais sur la notion clé de risque. Il s'efforce de promouvoir l'exercice de l'autonomie de la personne, conduite à se situer dans sa problématique de risque éventuel, et indirectement incitée à travers le jeu des questions/réponses interactives à se

mettre en scène en tant que possible acteur de sa propre prévention : évaluation, gestion, maîtrise personnalisée des risques individuels (risques pour la santé, risques sociaux, professionnels, financiers... et judiciaires), aide à la décision, à la mise en place de stratégies préventives personnelles, non fondées par exemple sur une impulsion du moment ou sur la pression de pairs initiateurs de l'usage ou de l'abus éventuels.

Dispositif en réseau

A la suite des résultats concluants de l'action-pilote d'évaluation préliminaire (*La santé de l'homme*, CFES, n° 326, nov/déc 1996, pp 57-59) conduite fin 1995 à Paris au CIDJ (Centre d'information et de documentation de la jeunesse) avec le soutien de la MJS (Mission environnement social des jeunes), ce dispositif, proposé dans cette même logique des « pairs » sous la forme d'un prototype de borne interactive, a été mis en place en réseau en 1996/1997 à Paris et en région parisienne sur plusieurs sites de proximité « ouverts » ou « captifs » (foyers de jeunes travailleurs, espaces de protection judiciaire de la jeunesse, lycées d'enseignement technique et général, clubs de prévention, services de médecine préventive universitaire, centre de sélection des armées, opération itinérante « Bus Santé Jeunes »...) accueillant un public-cible contrasté de jeunes de mêmes classes d'âges (16/25 ans), aux parcours de vie multiples, exposés à des risques hétérogènes. Enfin, fait à souligner compte tenu des spécificités du dispositif, cette borne interactive n'est pas un simple outil de sensibilisation et d'information, mais également un véritable instrument de mesure des attitudes, pratiques, comportements et perception des risques, reliables à la diversité des trajectoires biographiques individuelles, susceptibles éventuellement de contribuer à l'actualisation des données épidémiologiques aujourd'hui disponibles.

Marc Shelly

(G.H. Lariboisière-Femand Vidal)

Recherche sur les usages d'ecstasy en Gironde

Les usages d'ecstasy sont en constant développement en France depuis le début des années 1990, mais ils restent encore très mal connus dans notre pays, ce qui complique aussi bien les actions de prévention que celles de soins. C'est pourquoi le Centre d'Etude et d'Information sur la Drogue (CEID) a mis en œuvre, grâce à un financement de l'Observatoire français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), une première étude sur les usages d'ecstasy en Gironde, travail coordonné avec celui de l'Institut de recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance (IREP) à Paris et dans le Nord de la France.

Les objectifs sont de :

- bâtir un premier corpus de connaissances sur ces nouveaux usages : données socio-démographiques et sanitaires sur les usagers, contextes d'usages, typologies, connaissances des usagers sur les produits et leurs risques, complications sanitaires ;
- dégager des pistes d'intervention possibles, aussi bien en termes d'évaluation quantitative du phénomène (prévalence) que de prévention ou de soins.

L'enquête a été menée par questionnaires auprès d'usagers fréquentant pour certains le centre de soins du CEID (n = 20), les autres étant rencontrés (n = 114) en milieu naturel (soirées, boîtes...), le recrutement se faisant par la méthode ethnographique « boule de neige ». Cent trente quatre usagers ont été interrogés, pour la plupart pendant les mois de septembre et d'octobre 1997. Ces usagers sont surtout des hommes (2/3 d'hommes et 1/3 de femmes) et leur âge moyen est de 26,5 +/- 5 ans. Ils ont un bon niveau culturel (65 % ont le bac, 1/4 suivent des études supérieures). De même, leur bon niveau de protection sociale, leur activité professionnelle, leurs conditions de logement et la rareté de leurs antécédents judiciaires témoignent d'un bon niveau d'insertion, qui les rapproche beaucoup plus de la population générale du même âge que de celle des toxicomanes.

Ils ont déjà eu des expériences d'usages de drogues (surtout le cannabis, dans près de 90 % des cas, mais aussi le LSD et la cocaïne notamment) : l'usage d'ecstasy n'a été inaugural que dans 1 cas sur 134. Cela indique que l'ecstasy n'est pas un produit d'entrée dans le monde des drogues, mais un produit de complément ou d'aggravation. L'âge moyen de la première prise est de 23 +/- 4,6 ans. Les produits utilisés dans les antécédents ou en association avec la première prise d'ecstasy sont des produits « branchés » (cannabis, alcool, acide, cocaïne, champignons, amphétamines mais aussi héroïne...). L'initiation est presque toujours collective (97,8 % des cas), le plus souvent

lors de fêtes privées (40 %) ou de *raves* (25 %). Il s'agit surtout de prises « conviviales » dans un contexte festif. Les motivations sont banales : expérimentation, fête, plaisir, sociabilité... Les *raves* ne sont finalement qu'une occasion minoritaire de rencontre avec le produit. En général, un seul comprimé est pris à la première prise (plus de 30 catégories différentes ont été recensées) et ce comprimé est offert dans près de la moitié des cas. Sinon, son prix général est de 50 à 100 francs. Cette fréquente « gratuité » confirme l'initiation par des réseaux de pairs.

Ces jeunes expérimentateurs disent disposer d'une information préalable sur l'ecstasy (133/134), mais qui provenait presque toujours d'amis (91 %) ou d'usagers (65,7 %). En matière d'information, l'école arrive bonne dernière, avec deux citations (1,5 %). Cette donnée confirme encore la prégnance des réseaux de pairs, où l'information est presque exclusivement fournie par d'autres jeunes et pas nécessairement dans un sens préventif.

À l'issue de cette expérimentation, 32 personnes s'en sont tenues là (moins du quart mais la plupart ont continué à utiliser d'autres produits) et 102 ont poursuivi leur consommation. Un quart de ces usagers sont réellement occasionnels (moins d'une prise/mois) mais plus du tiers en prennent une fois par semaine au moins, et 3,2 % en prennent tous les jours et en sont vraisemblablement dépendants. La part prise par l'usage solitaire (30,4 % des cas) devient plus importante que lors de l'expérimentation qui est presque toujours collective. Là encore, c'est une constante qui pose la question d'une évolution possible vers une dépendance.

Les personnes qui continuent à prendre de l'ecstasy sont aussi consommatrices d'autres drogues : cannabis (60 %), LSD, alcool, cocaïne (41 %), héroïne (18,6 %)... Seuls 3 usagers sur 102 sont des amateurs exclusifs d'ecstasy. Au moment de la prise, d'autres produits sont fréquemment associés : cannabis (48,5 %), alcool (36,6 %), acide (23,10 %), cocaïne (18,6 %). Il est à noter que l'ecstasy n'est consommée dans le cadre d'une *rave* qu'une fois sur deux environ. L'usage, bien sûr, devient payant. Néanmoins l'ecstasy semble peu criminogène, l'argent utilisé pour l'acquisition étant presque toujours d'origine honnête et l'argent du *deal* ne représentant que moins de 10 % des sources financières.

Il est à noter que 2/3 des usagers signalent avoir eu des problèmes de santé liés à l'ecstasy : 38 % des problèmes physiques et psychiques, 19 % des problèmes psychiques seulement (mais certains très aigus) et 10 % des problèmes physiques. La dangerosité de la substance est reconnue (80,3 % des usagers), y compris les risques de dépendance (63,4 % des usagers les mentionnent) ou d'intoxication mortelle (81,3 %). Quatre vingt treize pour cent des usagers savent que l'ecstasy peut entraîner des problèmes de santé : en tout, 46 types de complications ont été cités par les usagers (498 citations au total), faisant effectivement le tour des complications connues. Cela tendrait à indiquer que la connaissance des complications possibles est supérieure à ce que leur expérience et leur usage leur ont appris. L'information semble donc circuler et

commencer à relativiser l'image jusqu'alors positive de ce produit. Mais sa dangerosité ou son imprévisibilité sont, la plupart du temps, attribués à des produits coupés ou frelatés. Cela nous a amenés à procéder à un certain nombre d'analyses d'échantillons, qui ont confirmé l'extrême diversité des compositions de l'ecstasy (MDMA, MBDB, MDEA, MA, amphétamine, caféine, Lexomil...), les dosages en MDMA, quand elle est présente, étant eux-mêmes très variables.

En conclusion, la population des usagers d'ecstasy est plutôt bien insérée, jeune et cherchant à expérimenter des produits festifs. L'ecstasy ne semble pas être un produit d'initiation au monde des drogues, mais plutôt un produit de complément. Les complications liées à l'usage sont fréquentes, mais plus du registre de l'abus (complications physiques et surtout psychiques, parfois sévères) que de la dépendance (qui existe bel et bien cependant chez une minorité d'usagers). L'information des usagers sur ce produit est presque toujours le fait d'autres jeunes, souvent usagers eux-mêmes. L'extrême diversité chimique des échantillons analysés accroît l'imprévisibilité des effets de ces consommations.

Ces données appellent donc un certain nombre de propositions :

- sensibiliser les services médicaux et psychiatriques (notamment les services d'urgence) et les centres spécialisés à la prise en compte des problèmes d'abus de substance de synthèse ;
- développer l'information des jeunes sur ces produits, soit par contact direct (mais pas seulement dans les *raves* !), soit par l'intermédiaire de relais de prévention (enseignants, éducateurs...) actuellement peu impliqués dans ce domaine qu'ils connaissent mal ;
- mettre en place des systèmes de veille permanente (contacts avec les usagers, analyses de produits, système d'information).

D'autre part, cette enquête menée par le CEID indique qu'une estimation de prévalence ne peut se limiter au milieu *techno/rave* et doit donc s'appuyer sur le croisement de données issues de différentes modalités de recueil.

Didier Spinhirny
Conseiller technique
Comité d'Étude et d'Information sur la Drogue (CEID)

Actions de prévention du Ministère de la Jeunesse et des Sports en matière d'ecstasy

Le ministère de la Jeunesse et des Sports, dans le cadre de ses missions éducatives liées au péri et à l'extra-scolaire, mène des actions de prévention en direction des jeunes enfants, adolescents et jeunes adultes, dans une dimension individuelle et collective.

La prise en considération, de fait, par nos services, du phénomène de consommation d'ecstasy par les jeunes, reste relativement récente. Cette question, posée initialement de manière conjoncturelle, s'est trouvée confrontée à l'évolution des positions de notre ministère en matière de prévention.

En cela, le questionnement sur une approche de prévention de l'ecstasy par nos services peut être éventuellement indicative d'une démarche d'action publique.

Rappel des compétences

Le décret d'attribution du ministère de la Jeunesse et des Sports fait état de compétences éducatives en matière de politiques de jeunesse, pouvant s'inscrire autant que de besoin dans un cadre interministériel.

En conséquence, nos pratiques, à fondement pédagogique, relèvent à la fois du champ sportif et socio-culturel tout en s'adressant au public jeune et en s'appuyant sur les associations sportives, de jeunesse et d'éducation populaire. L'espace ainsi pris en considération est celui des loisirs (dits « loisirs éducatifs ») mais correspond plus concrètement à l'espace de la vie quotidienne hors école ou monde du travail. Ces lieux et ces temps (aux heures libérées ou non travaillées), intégrant des modes de vie de plus en plus diversifiés, se sont élargis pour devenir à la fois essentiels et complexes à investir.

Le loisir éducatif a donc été l'axe « matériel » et immédiat d'intervention des actions de prévention primaire dès les années 1970 (pour rappel, les centres de vacances et de loisirs, toutes formules confondues, accueillent plus de 5 millions de jeunes par an). C'est dans ce contexte que la prévention des toxicomanies a pu être abordée relativement tôt par nos services, dans le

cadre d'une éducation pour la santé (voir la parution dès les années 1970 d'un document édité par la direction de la jeunesse et des activités socio-éducatives⁴).

L'intervention plus approfondie en matière de toxicomanies s'est concrétisée à partir de 1987, avec la participation de notre ministère aux instances interministérielles concernées (MILT, DGLDT, MILDT) et la conduite d'actions de prévention nettement identifiées sur le plan national et local.

Cette démarche correspond à un mode d'organisation administratif et pédagogique au travers duquel, depuis 1994, les crédits interministériels accompagnés d'une lettre de cadrage sont annuellement déconcentrés. Sur le plan départemental et régional, nos services disposent de personnels en charge du dossier, impulsant ou coordonnant ce type d'actions, sur des profils et des compétences pédagogiques. Ces derniers peuvent parfois être accompagnés dans leur démarche par des cadres sportifs ou des médecins inspecteurs de la Jeunesse et des Sports.

Les actions de préventions menées touchent à 80 % un public de préadolescents, adolescents et jeunes adultes (sur une tranche d'âge de 14 à 18 ans), et font l'objet annuellement d'une évaluation nationale. En 1997, plus de 1 000 actions (ponctuelles ou pérennes) ont été réalisées, se déclinant par tiers dans les secteurs de l'information/sensibilisation, de l'animation et de la formation.

A titre d'exemple, le partenariat conjoint d'associations généralistes (agrées par nos services) et spécialisées (à caractère social ou médico-sanitaire) est devenu extrêmement courant. Enfin, l'implication des collectivités locales en matière de prévention en direction des jeunes s'avère de plus en plus importante dans les actions d'information et d'animation.

Dans certaines zones (milieu rural ou semi-urbain), les pratiques des réseaux d'information de proximité (le réseau Information Jeunesse représentant 3 000 points dans son ensemble) créent des correspondances significatives avec des acteurs associatifs de terrain (Union des missions locales, Fédération de maisons familiales et rurales, Fédérations des centres sociaux, Fédérations des foyers de jeunes travailleurs...).

Prévention : un questionnement récent

La santé, entendue au sens de l'OMS, a été intégrée dès 1987 dans la politique globale de notre ministère, au titre des actions interministérielles. Cette

4. « Point de vue sur la drogue » (édition 1974 - Direction de la jeunesse et des activités socio-éducatives).

définition de la prévention a eu l'intérêt de proposer aux acteurs déconcentrés, outre une dimension à caractère « humaniste », une attitude pragmatique qui s'insère dans une démarche « positiviste » de la santé : la dimension du bien-être des individus pouvant ainsi varier selon les critères retenus, évoluer selon les registres (approche(s) psychologique, sociologique, économique, technique...) et les contextes, et rendre vigilants les acteurs sur leur fonction et leurs angles d'intervention.

Depuis, des rencontres locales et nationales des jeunes, organisées récemment à l'initiative du ministre de la Jeunesse et des Sports⁵, nous ont montré la nécessité, pour des acteurs publics aux regards des populations jeunes, de concevoir différemment la notion de santé des jeunes et de faciliter l'information de proximité, l'accès aux pratiques de quartier, de soins, de prise en charge et d'accompagnement, sous peine d'exclusion.

Enfin, différents débats et prises de positions, notamment autour de la question de la toxicomanie (des produits licites et illicites), du toxicomane (de son statut en dehors de celui de justiciable ou de malade) et des modalités d'accompagnement (substitution ou non, possibilité ou non d'inscription d'expériences collectives de quartier...) interrogent, directement ou indirectement, l'action publique.

Aussi, le ministère a récemment précisé certains aspects de sa démarche éducative et de prévention autour des points suivants :

- L'action de prévention globale en direction des jeunes se doit d'intégrer la notion de gestion des risques. Cette approche a par ailleurs été mise en évidence dans le récent rapport du professeur Parquet, sur la prise en considération « des phénomènes de consommation, d'usage ou d'abus des substances psychoactives⁶ » (rapport élaboré à la demande de la MILDT et validé par les services du premier ministre). De plus, le ministre de la Jeunesse et des Sports, dans une récente intervention, soulignait : « L'action de mon ministère est de tout faire pour qu'un jeune ne commence pas, ne passe pas à l'acte. Ensuite, il convient surtout d'accompagner le jeune, de l'informer des dangers d'une consommation répétée qui peut amener à la dépendance. La répression ne peut et ne doit pas être la seule méthode de lutte contre les drogues et la toxicomanie⁷ ».
- La redéfinition effective d'un partenariat plus égalitaire et nuancé à établir entre les représentants des institutions, des pouvoirs publics et des associations, et les familles, les accompagnants ainsi que les personnes directement touchées.

5. Conseil Permanent de la Jeunesse.

6. Jean-Philippe PARQUET : « Pour une politique de prévention en matière de comportements de consommation de substances psychoactives » - Editions CFES 1997.

7. Cf. « Combat face au sida » avril-mai-juin 1998, n° 12.

En conséquence, l'axe d'intervention de notre ministère serait de proposer une démarche éducative (en termes de prévention et de gestion des risques) favorisant expériences et pratiques sociales, tout en « s'adossant » à une politique de santé publique.

En cela, la dimension singulière et « interstitielle » de notre champ d'intervention (entre le champ de l'éducation nationale, de la culture, des affaires sociales et de la santé) amène notre ministère à se positionner de façon relativement originale en matière d'action publique de prévention.

A ce titre, des pratiques d'animation, d'information, de communication, ou de formation sont à poursuivre avec de nouvelles formules, en intégrant plus largement les collaborations et les partenariats locaux ainsi que les enjeux éducatifs et sociaux des questions de santé. Le récent colloque « Rencontres Européennes pour la Prévention » (réalisé en décembre 1997) a mis en valeur cette orientation de notre ministère.

Ecstasy : un phénomène récent encore peu cerné par le MJS

L'ecstasy, drogue utilisée essentiellement par les populations jeunes (20-25 ans), pour et lors des temps de loisirs, a de ce fait concerné d'emblée notre ministère.

Face à ces formes de consommation récentes et relativement peu connues de nos services, la prévention de l'ecstasy s'est située dans un premier temps au sein de nos actions dans le cadre d'une prévention primaire. L'apparition de ce produit, qui paraît dater en France du milieu des années 1980, semble avoir fait l'objet d'une consommation limitée à un milieu restreint, pour se développer ensuite au début des années 1990 auprès d'un public jeune, nouant des liens étroits avec un mouvement musical qui s'apparente à un réel phénomène culturel et social (en France comme à l'étranger).

Le manque de connaissance effective du produit et de ses conséquences (sur un moyen et long terme) peut donner une représentation partielle voire faussée des risques encourus. En termes de représentation chez les jeunes, l'ecstasy, drogue chimique, est restée dans une représentation de « drogue propre » assez longtemps. Ce produit et son usage pouvaient, pour certains, s'apparenter à des pratiques de gestion des performances (et être assimilé à des conduites dites de dopage).

De plus, les populations utilisatrices semblent plutôt être composées d'individus « intégrés », issus des classes moyennes, insérés dans la collectivité, ayant une activité professionnelle et ne présentant pas socialement de comportements violents ou portant atteinte à la sécurité (à la différence d'autres publics de toxicomanes).

En conséquence, une politique de prévention globale intégrant la gestion des risques doit avant tout, pour l'ecstasy, pouvoir estimer la notion de risques

réels ou supposés. En cela, des premières données scientifiques et médicales sur le produit, sa composition, ses modalités de mises à disposition (produit coupé ou non), ses usages (polytoxicomanies ou non), ses effets (à court, moyen ou long terme) sont indispensables avant de définir une stratégie d'intervention. En cela, le groupe de travail proposé par l'INSERM est essentiel.

Ces éléments sont d'autant plus importants qu'une politique de prévention doit pouvoir anticiper, et qu'en la circonstance, la consommation du produit précède la connaissance et l'analyse du phénomène.

Parallèlement, les lieux de production localisés en Europe et les enjeux financiers quant à la diffusion des produits de synthèse laissent penser que cette consommation pourrait se développer et qu'un travail de réduction de la demande, tout en étant essentiel, reste complexe à élaborer.

Cependant, face aux constats de la relative banalisation du produit, de son usage, et de la difficulté à pointer, encore actuellement, ses dangers réels, des observations plus générales issues des pratiques de réduction des risques peuvent être retenues :

- ne pas stigmatiser le produit ou les publics (au plan des conséquences sociales, ni le produit, ni les publics ne s'y prêtent, et ce peut être là d'un certain intérêt) ;
- prendre en considération le travail des groupes d'auto-support ou d'usagers et envisager avec eux les modalités d'auto-régulation ;
- envisager les points d'identification des usagers d'ecstasy (il ne semble pas que ce soit la pratique de la consommation même qui soit pour eux un point fort). En revanche, les pratiques festives liées au mouvement de la technoculture semblent être un critère constitutif plus opératoire ;
- envisager des modes d'information, de diffusion et d'accompagnement au plus près des usagers, en tenant compte de leurs pratiques spécifiques (réseaux, nouvelles technologies, internet, production d'outils d'information destinés aux jeunes consommateurs...).

Propositions internes pour un début d'intervention du MJS

Ces propositions ont pour intérêt à court terme de proposer une première capitalisation préalable aux interventions à venir, en attente d'apports complémentaires interministériels.

Il s'agit de faire l'analyse du mouvement culturel lié à la musique *techno* et d'évaluer la proportion de consommateurs d'ecstasy : stabilisation ou non, modes et phases de consommation, afin d'envisager et d'analyser les corrélations entre pratiquants et consommateurs.

Compte tenu de la forte connotation culturelle du mouvement *techno*, il serait intéressant de voir en quoi un soutien et un accompagnement autour des pratiques culturelles nouvelles ou exploratoires (de nature musicale et d'expressions graphiques, inscrites notamment dans la technoculture) peuvent participer d'une réduction de la demande ou d'une substitution, à partir d'un point d'intensification et de convivialité plus fort. En cela, la démarche socio-culturelle de notre ministère et la démarche préventive se rejoignent.

Un lieu d'échanges et d'informations dans une conception de veille et de suivi (social, médical, épidémiologique) pourrait être institué et développé sur le plan interministériel, local et national.

En conséquence, le Ministère de la Jeunesse et des Sports a décidé pour 1998 de :

- mettre en place un groupe de travail avec des représentants d'associations de jeunes et d'associations musicales inscrites dans le mouvement *techno*, portant sur la dimension anthropologique du mouvement culturel *techno* ;
- apporter son soutien à certains partenaires associatifs lors d'intervention ou d'évaluation visant notamment aux expérimentations de réductions de risques ;
- informer et mobiliser les relais et services déconcentrés sur les drogues de synthèse, les publics et les usages afin de soutenir leurs actions de prévention (volant réduction des risques ou prévention). Sur le plan local, les services déconcentrés participent à l'accueil des populations jeunes lors de manifestations ou d'événements culturels (la Rochelle, Bourges, Rennes, Aurillac ...). Une approche méthodologique pourrait être développée ultérieurement sur cet objet ;
- prendre en considération les réflexions menées, dans d'autres secteurs de la prévention et de la dépendance, portant d'une part sur le rôle des jeunes dans les pratiques de prévention (jeunes relais, par exemple) et d'autre part sur les relations entre dopage et conduites addictives chez les jeunes.

Dominique Billet

Mission « Environnement social des jeunes » - Département initiatives et insertion
Direction de la jeunesse et de la vie associative
Ministère de la Jeunesse et des Sports

Lutte contre le trafic de drogue et la toxicomanie en milieu scolaire

Le comité interministériel de lutte contre le trafic de drogue et la toxicomanie (14 septembre 1995) a adopté un plan de mobilisation pour lutter contre le développement de ce fléau social. Ce plan est dans chaque département sous l'autorité du préfet qui désigne un chef de projet chargé de proposer les mesures opportunes et de suivre l'application du dispositif général (figure 1). Il importe de mettre en cohérence les quatre volets essentiels de l'action des pouvoirs publics, en liaison avec les collectivités territoriales et les associations :

- la prévention ;
- les soins ;
- les actions de réinsertion ;
- la lutte contre le trafic de drogue.

Actions dans le cadre de la prévention des conduites à risque

La consommation de drogues chez les jeunes de 15 ans concerne 16 % de la population. Parmi les produits utilisés, le cannabis est celui qui est consommé par la majorité des jeunes. La consommation de drogue semble associée au fait :

- d'avoir des réactions violentes à l'école ;
- de ne pas se sentir en bonne santé ;
- de se sentir malheureux ;
- de présenter des troubles anxio-dépressifs ;
- de se sentir souvent seul ;
- de ne pas aimer l'école ;
- de ne pas pouvoir parler facilement aux parents ;
- de ne pas vivre avec le père.

Une étude menée par le CFES sous l'égide de l'OMS a permis de mieux connaître le comportement des adolescents face aux drogues⁸.

8. Actualité en Santé Publique. N° 19, juin 1997.

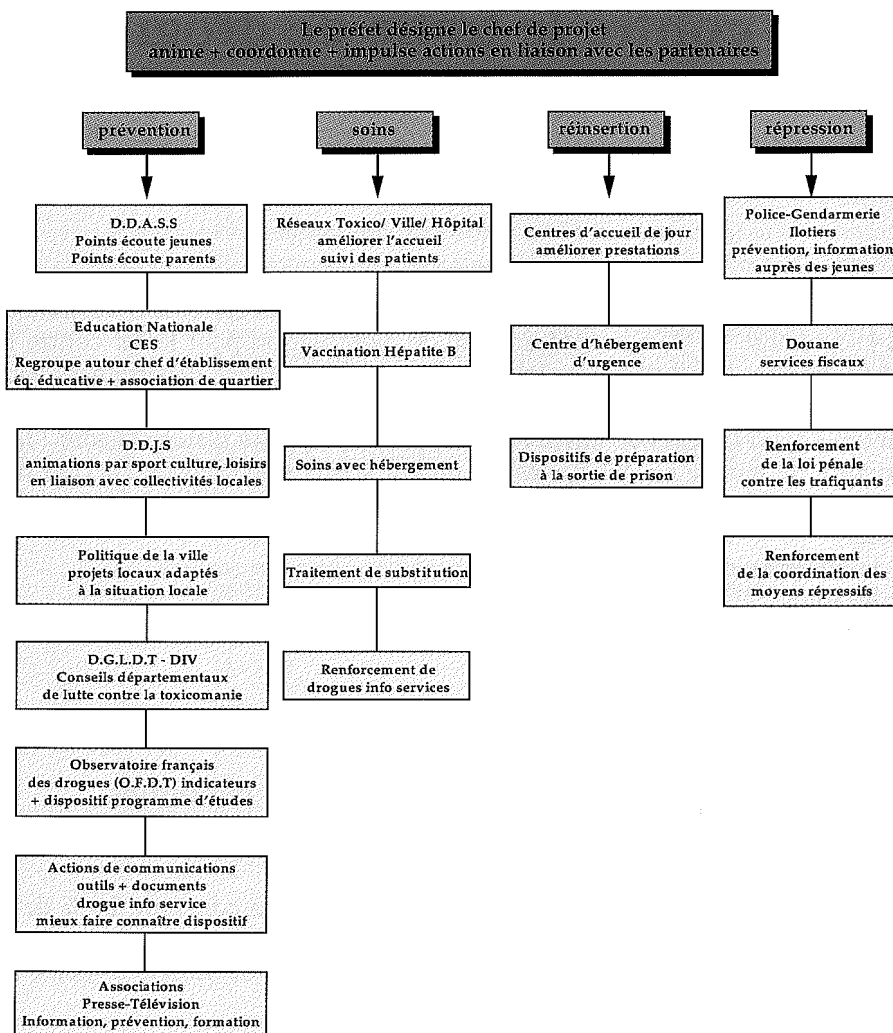


Figure 1 : Plan de mobilisation contre le trafic de drogues et la toxicomanie.

Un jeune de 15 ans sur quatre s'est vu proposer de la drogue. C'est dans plus de 40 % des cas lors d'une fête ou d'une soirée avec les copains, dans plus de 20 % à la sortie de l'école ou à l'école et dans 17 % des cas au sein du quartier de résidence.

« Une approche préventive spécifique est difficile à mettre en place tant la toxicomanie est complexe dans son étiologie et ses déterminants. Néanmoins il faut agir de façon précoce car l'âge de début, avant le quinzième anniversaire, semble fortement corrélé à une poursuite de la consommation. La prise de drogue illicite se produit en général dans un contexte de déséquilibre psychologique et social dont les déterminants sont aussi variés que complexes.

Agir en amont sur l'ensemble des causes et facteurs étiologiques est donc une démarche importante à promouvoir. L. Bills préconise que l'on agisse sur des facteurs qui favorisent chez l'enfant l'acquisition d'une autonomie, car celle-ci va dans la direction opposée de celle de la dépendance. L'autonomie est un des fondements de l'éducation pour la santé et donc de prévention primaire des abus de drogues⁹ ».

Dans l'académie de Créteil, 219 actions de prévention ont été menées, concernant 21 053 élèves et adultes (figure 2).

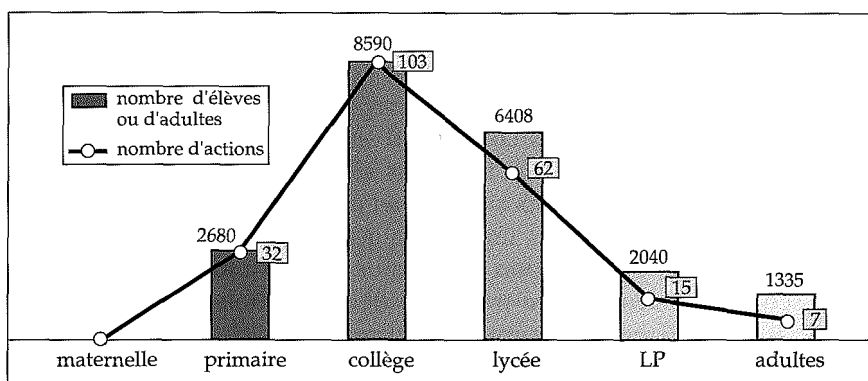


Figure 2 : Actions de prévention des conduites à risque dans l'Académie de Créteil.

La prévention et les comités d'environnement social créés en 1990

Les comités d'environnement social (CES) sont l'aboutissement d'autres structures mises en place entre 1983 et 1990. Ils ont été instaurés par la lettre du 22 octobre 1990 publiée au BOEN du 15/11/1990. Leurs missions ont été précisées dans la circulaire n° 93 137 du 25 février 1993, BOEN du 11/03/1993 en privilégiant trois axes :

- la prévention des dépendances, des conduites à risque et de la violence ;
- le suivi global des jeunes dans et hors de l'école, incluant la recherche de solutions ;
- la recherche de solutions aux problèmes de santé.

En 1997, les CES sont devenus un outil essentiel de prévention des conduites à risque. La prévention se fonde sur quatre principes :

9. Enquête sur l'abus de drogues en milieu scolaire. Strasbourg.1994.

- elle doit prendre en compte l'élève dans sa globalité, car il est au centre du système éducatif. La prévention des toxicomanies ne doit pas être isolée de la prévention des maltraitances, de la violence, du suicide, des prises de risque...
- elle engage la responsabilité de l'ensemble des personnels qui doivent travailler en équipe.
- elle doit s'inscrire dans le projet d'établissement et être menée sous la responsabilité du chef d'établissement. Elle nécessite la définition d'objectifs opérationnels arrêtés à partir d'indicateurs qui tiennent compte de la qualité de vie.
- la plus grande vigilance doit être observée pour faire appel à des intervenants extérieurs. Il est nécessaire de respecter les conseils rappelés dans les textes.

Pour l'académie de Créteil, particulièrement touchée par les phénomènes de violence, la mise en place des comités est une priorité dans le cadre de la prévention, car le seul repère fixe, tant pour les parents que pour les élèves, est l'établissement scolaire. Ce dispositif permet au chef d'établissement d'être le pilote des actions (figure 3). Il impulse et gère le partenariat et établit son projet d'établissement en fonction des besoins propres à son secteur. L'établissement scolaire devient le lieu privilégié de prévention ou convergent, en partenariat, les différentes institutions et organismes chargés de la prise en compte des problèmes de la jeunesse.

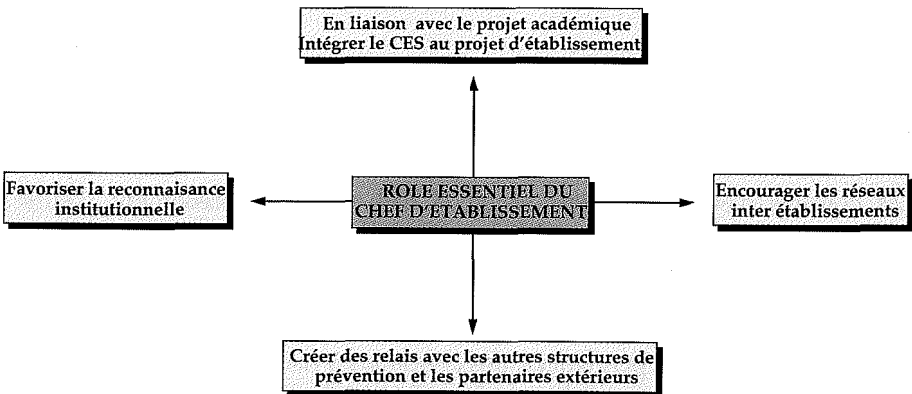


Figure 3 : Rôle du chef d'établissement dans les actions de prévention.

En outre, dans le cadre des contrats ville, le CES est un relais interne à l'établissement pour la politique de la ville et l'un des interlocuteurs privilégiés des partenaires extérieurs.

Coordination académique

Les actions mises en place par les comités d'environnement social sont impulsées par le groupe de pilotage académique. Différentes missions lui sont attribuées.

DÉFINIR LES OBJECTIFS D'UNE POLITIQUE ACADÉMIQUE DANS LE CADRE DES ORIENTATIONS NATIONALES

Les objectifs étant de :

- prendre en charge la santé globale ;
- améliorer la communication dans l'établissement ;
- améliorer la qualité de vie dans les établissements ;
- améliorer la sécurité : prévention du racket, de la violence ;
- développer l'accompagnement et l'écoute des élèves en difficulté ;
- encourager les initiatives des élèves en les responsabilisant ;
- développer la formation des délégués ;
- rappeler les droits de l'enfant, prévention de la maltraitance et du suicide.

IMPULSER UNE POLITIQUE DE PRÉVENTION GLOBALE

Cette politique prend en compte l'ensemble des paramètres géographiques, sociologiques, psychologiques et pédagogiques. Le groupe de pilotage rappelle la nécessité d'établir un véritable partenariat dans la réflexion et pour l'action. Les objectifs des comités doivent être de définir les profils de la population locale, de recenser les attentes et les besoins des différents partenaires et usagers ainsi que les moyens existant dans un lieu géographique précis, puis d'élaborer une stratégie commune d'action, de réaliser les projets qui en découlent et d'évaluer le degré d'adéquation de ces derniers au résultat attendu.

INCITER À LA CRÉATION DES COMITÉS D'ENVIRONNEMENT SOCIAL

Ce sont des outils qui s'avèrent efficaces pour la prévention des conduites à risque et qui peuvent être une aide certaine pour les chefs d'établissements, dans le cadre de résolution de conflits. Vingt cinq pour cent des collèges ont créé cette structure, et leur généralisation est envisagée dans le cadre du plan de relance pour la santé scolaire.

ASSURER UN RÔLE DE CONSEIL AUPRÈS DES ÉTABLISSEMENTS

Il est rappelé la nécessité d'établir des liens privilégiés avec les administrations de police et de justice qui permettent d'élaborer une réelle politique de prévention. Cette politique peut permettre la prise en compte précoce des

élèves en difficulté ou en danger signalés par les chefs d'établissement. L'étude de l'absentéisme est conseillée, car il est le signe le plus perceptible d'un début de dérive sociale, familiale ou individuelle d'un élève. L'intervention rapide peut être un outil particulièrement efficace contre la marginalisation.

RÉPARTIR LES CRÉDITS DÉLÉGUÉS PAR LE MINISTÈRE

Cette répartition s'appuie sur différents critères :

- la situation en ZEP ou zone sensible ;
- l'adéquation du projet avec les finalités d'un CES ;
- la définition des objectifs précis ;
- les actions particulièrement innovantes ;
- l'existence de réseau interétablissement et d'ouverture sur les écoles élémentaires.

Le groupe de pilotage académique est également responsable d'organiser la formation des personnels avec la MAFPEN et d'évaluer les actions et en établir le bilan.

Organiser la prévention est de la responsabilité du chef d'établissement

Cette organisation doit prendre en compte l'élève dans sa globalité, et n'être pas dissociée des autres conduites telles que violence, conduites suicidaires, usage d'alcool, de tabac ou de médicaments, anorexie, boulimie. C'est une politique d'éducation, car l'école est un des lieux de vie essentiel des élèves. Elle en fait des acteurs à part entière, développe leurs capacités individuelles et renforce leur estime de soi. L'organisation de la prévention implique une grande attention à l'élève qui est au centre du système éducatif et une grande attention à l'éducation.

Elle concerne l'ensemble de la communauté des adultes : enseignants, personnels de direction, d'éducation, de surveillance, d'administration, sanitaires et sociaux, ouvriers de service. La responsabilité de l'ensemble des personnels est pleinement engagée en matière de prévention.

La prévention s'inscrit dans le projet d'établissement et nécessite une structuration de la politique d'établissement. Elle doit être partie intégrante de son projet et doit éviter des séries d'actions ponctuelles juxtaposées. Un travail d'équipe qui respecte les compétences de chacun est nécessaire.

La cohérence et l'efficacité des adultes dans l'établissement est l'une des conditions essentielles de la prévention. L'appel à des intervenants extérieurs doit se faire en cohérence avec la politique de l'établissement. La plus grande vigilance doit être observée par rapport aux messages qui sont donnés aux élèves. Il est recommandé de proscrire les actions isolées de la démarche de l'établissement qui démobilisent les équipes.

En conclusion, tout adulte de la communauté éducative, à la place qui est la sienne dans la mission qui lui est confiée, doit :

- être attentif aux élèves ;
- les respecter jusque dans leurs difficultés ;
- les entendre ;
- leur venir en aide.

Marie-Claude Romano

Médecin conseiller technique

Service médical de promotion de la Santé de l'académie de Créteil

Jacqueline Baltagi

Médecin conseiller

Ministère de l'Education nationale, de la Recherche et de la Technologie

Annexes

Tableau I : Cas publiés d'Hyperthermie - Rhabdomyolyse

n° observation Référence Pays	Patient Sexe, âge, antécédents Circonstances	Symptômes de début	Analyses toxicologiques (µg/l)	Evolution Enzymes (U/l) Imputabilité/ gravité
n° 1 Brown et Osterloch, 1987 USA	F 32, E déjà consommée à plu- sieurs reprises et bien tolérée Consommation en couple : 100 à 150 mg de MDMA chacun, avec jus d'orange, son ami, en bonne santé, la transportera rapide- ment aux urgences de l'hôpital	Picotements géné- ralisés, hallucina- tions visuelles puis perte des souvenirs H2 à l'hôpital : confusion, halluci- nations, mydriase, hypersudation, T° rect 41°6, nystag- mus vertical, Rot vifs, p150, TA 90/50, RR 36 Sub OAP + hypoxie	MDMA H3 : urines : 410 H6 : sang : 7 000, aspirat gastrique : 1 070 J1 : urines : 816 cp E : 99 % de MDMA	J1 à J 10 : rhabdo- myolyse, CPK 782 à J14, 24 à J24 (CPK non dosées avant J14) J2 : CIVD J3 : leucocytose à 33 000 J5 : ASAT 1820, ALAT 214 Eruption d'allure herpétique Guérison I8/G4
n° 2 Chadwick et coll., 1991 GB	F 16, ingestion d'un 1 ^{er} cp d'E, sensation de malaise et rapide régression Ingestion d'un 2 ^e cp	Convulsions H0 à l'hôpital : hal- lucinations visuel- les, mydriase, agi- tation, tremblements, T° ax 40°, p190, TA 80/50 H2 : T° 42° (ax), saignement buccal H3 : coma H4 : TA imprenable, hématémèse, réani- mation	MDMA sang : 424 aspirat gastrique : 28 000 aucun autre produit mis en évidence	Cedème SNC (scan), CIVD, acidose métaboli- que, hypoglycémie, décompensation cardiovasculaire malgré réanimation intensive H36 : <u>Décès</u> I8/G6 Histologie : anomalie des fibres musculaires de type II, pas de rhabdomyolyse
n° 3 Henry et coll., 1992 (cas 3) GB	F 19 2 cp d'E dans un club	H2 : vomissements, diarrhée liquide, coma, T° 39°7, p150, ↓ plaquettes, ASAT ↑	MDMA sang : 970 MDA sang : 50	Diurèse, sédatif, régression Guérison I7/G4
n° 4 Henry et coll., 1992 (cas 4) GB	H 20 Ingère 3 cp d'E dans un club	Agitation, p210, TA 210/70, hypersuda- tion, T° 40°, rhab- domyolyse, cytolyse hépatique, insuffi- sance rénale	MDMA sang : 240 MDA sang : 20 Amphétamine : 20 MDEA sang : 0 ; urines : +	J21 : Guérison I7/G3

n° 5	H 23 3 cp d'E lors d'une « rave »	Convulsions H6 à l'hôpital : my- driase, agitation, RR rapide, p120, TA 120/60, T° ax 40°, CIVD, rhabdomyolyse	MDMA sang : 200 Amphétamine sang : 100	Insuffisance rénale aiguë, épuration extra rénale pendant 20 jours J33 : <u>Guérison</u> I8/G4
n° 6	H 20 5 cp E pendant une « rave »	H2 après inges- tion : convulsions pendant 1 h, coma, mydriase, hyperten- sion, hypersudation T° rect 40°, ↑ 41,4°, TA 110/70 - > 80/30, p170, aci- dose métabolique, CPK 774 UI/l, créat 173 µmol/l, coagu- lation normale TRT : IT + VA, Diazepam TRT : sympt, Dantrolène	MDA ++ et MDMA sérum : MDA 1510 urines : MDA 48 600 MDMA 500 cp E = MDA ++ et MDMA « EVE » alcool 0,2 g/l pas d'autres produits	H12 : rhabdomyo- lyse +, CPK 15700, créat 124 µmol/l H72 : <u>Guérison</u> I8/G4
n° 7	H 19, pas de prise antérieure d'E 1 ^{er} cp E dans un dancing	Découvert à l'exté- rieur d'un dancing, frappant sa tête contre le trottoir H0 à l'hôpital : T° 43,3°, mydriase, p160, rigidité ++ +, fracture occipitale En 15 mn : coma + IT + VA	MDMA avec amphétamines (traces) dans sang et urines	Réanimation, retroi- dissement H1 : T° 38°, saignement buccal, CIVD, rhabdomyolyse, CPK 44500, créat 250 µmol/l Scanner : hémorra- gies cérébrales multiples <u>Décès</u> I7/G6
n° 8	H 19, jamais d'E ni autre drogue connue 1 ^{er} cp d'E dans un night club	Confusion et perte de connaissance A l'hôpital : T° 41°, rigidité + tachycardie supravent 180 Soins intensifs	néant	IT + VA En quelques heures : CIVD, rhabdomyolyse H2 : CPK 29700, fasciotomie des 2 jambes <u>Guérison</u> avec séquelles (marche difficile + +)
n° 9	H 19, prises anté- rieures de MDMA Ingestion de 3 cp d'E dans un dan- cing	Perte brutale de connaissance H0 à l'hôpital : T° 40°, rigidité muscu- laire, tachycardie	néant	<u>Guérison</u> I5/G5 Rhabdomyolyse, CPK 3940, CIVD peu marquée H30 : sort contre avis médical <u>Guérison</u> I5/G3

n° 10	H 18, utilisations antérieures d'E	Convulsions, coma profond, TA 70, p180, hypersudation, T° ax 42° Aux urgences : Diazépam	MDMA sang : 1 260 pas d'autres produits	IT + VA, inotropes + DOA, Dantrolène, rhabdomyolyse, CPK 9000 H3 : saignements + CIVD
Campkin et Davies, 1992	3 cp d'E dans la soirée	Soins intensifs	MDA : non présente	H5 : <u>Décès</u>
GB				<u>I8/G6</u>
n° 11	Non précisé	Non précisé	MDMA pas de surdosage	CIVD, rhabdomyolyse, atteinte foie, insuffisance rénale, hémofiltration
Barrett 1992	1 cp d'E			<u>Evolution ?</u>
GB				<u>I6/G4</u>
n° 12	Non précisé	Signes sympathomimétiques : agitation, spasmes musculaire, hyperthermie, tachycardie	néant	TRT : Dantrolène et régression des symptômes en 3 h
Barrett, 1992	1 cp d'E			<u>Guérison</u>
GB				<u>I4/G4</u>
n° 13	H 23	H3 : convulsions A l'hôpital : agitation, mydriase, mouvements cloniques, RR 40, p139, TA 120/80, T° ax 40° TRT : oxygène + chlorpromazine p160, TA 85/60, remplissage et Propranolol	MDMA sang : 200, Amphétamines sang : 100 pas d'autres produits	IT + VA H12 : acidose métabolique, saignements, oligurie, rhabdomyolyse CPK 6 000 à J2 CIVD, atteinte foie et rein, hémofiltration jusqu'à J21
Barrett 1993	1 cp d'E + amphétamine	Soins intensifs		J33 : <u>Guérison</u>
GB				<u>I7/G4</u>
n° 14	F 19	Perte de connaissance et convulsions H0 à l'hôpital : coma, opisthonas, T° 40° 2° crise convulsive : p150, TA 120/80, CPK 4177, TP ↓, acidose métabolique TRT : IT + VA, Diazépam, Dantrolène	MDMA présence + dans le sang	Scan : œdème cérébral H10 : T° normale, régression des symptômes
Nimmo et coll., 1993	E lors d'une « rave »			J3 : sort des soins intensifs
GB				<u>Guérison</u>
				<u>I8/G4</u>
n° 15	H 23	Perte de connaissance dans un dancing H0 à l'hôpital : agitation, tachycardie 160, hypertension,	MDMA métabolite (MDA) dans les urines pas d'autres produits	En 45 mn : Dantrolène, T° ↓ 38° 2° accès : hyperthermie répendant bien au Dantrolène, IV + VA, hypo TA
Logan et coll., 1993	4 cp d'E avec amphétamine au cours d'une soirée			
GB				

		TA 170, mydriase, conscience fluctuante, T° ax 41,7° puis 42°, acidose métabolique, hypoxie TRT : Diazépam, Dantrolène, Labétalol		avec bas débit cardiaque traitée par inotropes + H4 : apyrexie et hémodynamique correcte J2 : rhabdomyolyse, (CPK 7 540) J3 : extubation, état confusionnel
		Soins intensifs		J5 : <u>Guérison</u>
n° 16	H 20, prises d'E bien tolérées depuis 18 mois	Perte de connaissance à l'extérieur d'un night club	<u>MDEA (EVE)</u> dans le sang, l'aspirat gastrique, les urines	I8/G4
Tehan et coll., 1993	Ingestion de 2 cp d'E, de même que son copain, qui seront bien tolérés par ce dernier	H0 à l'hôpital : stupeur, agitation +, hypersudation, mydriase, hypertonie, RR ↑, TA 80, p180 à 200, T° 39,6° -> 40,2° (rect.) acidose métabolique	<u>Amphétamines</u> : 280 dans le sang ; présence dans les urines et l'aspirat gastrique	IT + VA, lyse thérapeutique T° ↓ 39° puis ↑↑ rapidement Dantrolène : T° 38° après 30 mn ; T° 37,3° après 2 h H4 : apyrexie, régression des symptômes H7 : CIVD H16 : correction de l'acidose, inotropes + J2 : ↑ créat (173 μmol/l) J5 : CPK 59700 J6 : sort des soins intensifs J11 : sort de l'hôpital
GB	Tests halothane et caféine : négatifs (pas de sensibilité à l'hyperthermie maligne : HMN)	Soins intensifs		
n° 17	H 20	Rapidement : agressivité tachycardie à 180, TA 94/50, Diazépam	<u>MDMA</u> dans le sang et les urines	I8/G4
Webb et Williams, 1993	Prise non précisée	Soins intensifs en raison de la tachycardie, acidose métabolique, sédation + IT + VA	pas d'autres produits	H5 : 40,2°, p170, TA 150/70, hypersudation, mydriase TRT : Sédation, T° ↑ = Dantrolène (2 injections efficaces) H12 : CIVD, hypoglycémie, CPK 6410, inotropes + J7 : extubation, EEG anormal
GB				J 36 <u>séquelles SNC</u>
n° 18	H 16	Amené aux urgences dans le coma : hypotension, tachycardie ventriculaire, RR rapide, acidose métabolique, T° centrale > 42°	<u>MDMA</u> recherche positive dans le sang et les urines	I8/G5
Watson et coll., 1993	E pris dans un night club			En quelques heures : CIVD fulminante, hypoTA (Noradrénaline), hémofiltration (hyperkaliémie),
GB				

			K 7,8 mmol/l, convulsions TRT : IT + VA, Dia- zépam, Dantrolène 90 mn plus tard : T° normale, CPK 47 000		créat 477 µmol/l J6 : Décès Autopsie : œdème cérébral <u>I8/G6</u>
n° 19	H 23		Convulsions pen- dant 30 sec, vomis- sements. A l'arrivée aux urgences : apyrexie, hypersu- dation, agitation, coma, RR rapide, acidose métaboli- que marquée (pH 6,96) TRT : IT + VA	MDA dans le sang et les urines	J2 : extubation, créat 200 µmol/l, CPK 2822 J3 : sort de l'hôpital <u>Guérison</u> <u>I7/G4</u>
Watson et coll., 1993	Ingestion de plusieurs doses d'E avec un peu d'alcool, danse continue				
GB					
n° 20	H 18		Vomissements, hallucinations, se sent chaud. Un ami l'amène aux urgences H0 à l'hôpital : hyperthermie à 41°, RR rapide, acidose modérée, agitation, coma, hypertonie TRT : Dantrolène	MDA dans le sang, les urines et les vomis- sements	H1 : T° normale J1 et J2 : surveillance, CPK 2480 <u>J3 : Guérison</u> <u>I8/G3</u>
Watson et coll., 1993	Ingestion de cp et danse pendant 5 h				
GB					
n° 21	H 26		Amené par la po- lice aux urgences car : obnubilation, vomissements, coma vigile, rigidité musculaire, T° ax 40°, acidose méta- bolique, convul- sions généralisées TRT : Diazépam, Dantrolène	MDA dans le sang et les urines	Dans l'heure : re- prend conscience, T° normale, CPK 7000, créat 373 µmol/l H 72 : sort contre avis médical 1 mois plus tard : créat normale <u>Guérison</u> <u>I8/G4</u>
Watson et coll., 1993	Ingère des cp d'E pour les cacher lors d'une perquisi- tion de la Police				
GB					
n° 22	H 20		Se présente aux urgences pour : crampes dans les jambes, cépha- lées ++, T° 40,5° TRT : Dantrolène, T° ↓ normale Soins intensifs	MDA dans le sang et les urines Analyse des cp : MDA seulement	CPK 190, complica- tion : pneumopathie lobaire inf. droite, antibiotiques H 48 : sort contre avis médical <u>Guérison</u> <u>I8/G4</u>
Watson et coll., 1993	Ingère plusieurs cp d'E les heures précédentes sans danser				
GB					
n° 23	F 23		Admise en orthopé- die pour fracture cheville droite avec déplacement, dou- leurs musculaires diffuses, CPK 48	MDA dans le sang et les urines	J1 : observation et surveillance J2 : intervention chirurgicale sans complication <u>I5/G3</u>
Watson et coll., 1993	Danse ++ pendant 36 h après ingestion d'un demi cp d'E				
GB					

n° 24	H 20	Hypersudation, rigidité, conscient mais amnésique des événements Amené à l'hôpital : convulsions généralisées, vomissements + fausses routes, coma, trismus + +, T° ax 42°, p180, TA 140/60, mydriase	néant	Détresse respiratoire, intubation avec halothane (bien toléré), acido-métabolique, K 6,1 mmol/l TRT : refroidissement + Dantrolène + antibiotiques J4 : <u>Guérison</u> <u>I4/G4</u>
Walsh et coll., 1994	Découvert dans une « rave » inconscient			
GB				
n° 25	H 23, quantités modérées de tabac et alcool, pas d'antécédents allergiques, 2 AG bien tolérées, consommateur d'E	Opération pour fracture cheville AG : Fentanyl Propofol, Isoflurane, NO + oxygène Pendant AG : T° 38,9°, spasme des masseters, hypertension des membres supérieurs, saturation à 98 %, acido-métabolique (pH 7,28)	néant	TRT : refroidissement, Dantrolène, T° ↑ 39,1°, p150, bronchospasme <u>Guérison</u> <u>I3/G4</u>
McCoy et coll., 1994				
Irlande	Dernière prise d'E, 48 h avant anesthésie générale			
n° 26	H 17	Rapidement : perte de connaissance Urgences hôpital : agitation, hypersudation, hallucinations visuelles, p165, TA 80/60, RR 30, T° 40° (rect), mydriase, nystagmus vertical, hypertonie + hyper Rot, hypoglycémie TRT : oxygène, remplissage Vx, dextrose, Dantrolène, Labétalol Soins intensifs	MDA sang : 300 MDMA : néant	IT + VA, Dantrolène (x 2) H4 : T° 38°, p118, TA 120/70, inotropes + J2 à J4 : CIVD J4 à J6 : rhabdomyolyse (CPK 20 000), atteinte hépatique J1 à J5 : atteinte rénale modérée <u>Guérison</u> <u>I8/G4</u>
O'Dwyer et coll., 1995	Ingestion d'1 cp d'E au cours d'une « rave »			
Irlande				
n° 27	H 36, prise d'E antérieure bien tolérée	Dans le night club : crises convulsives A l'hôpital : T° 36,2°, coma profond, 2 crises convulsives, vomissements, perte des urines, fausse route poumon gauche, Na 115, CPK 1572, GB 14600, pH 7,5, Fi 02 97 %, coagulation normale TRT : Correction électrolytique,	MDMA sang : 130 urines : MDA +	T° ax 39,7° H18 : ↓ fièvre, coma moins profond H30 : CPK 81 900, ALAT 132, oligurie (DOA +), CPK 84 800, myoglobininurie En 48 h : régression <u>Guérison</u> <u>I8/G4</u>
Lehman et coll., 1995				
GB	Dans un dancing, le soir du jour de l'an, 1 cp d'E + 2 bières Eau bue en grande quantité pendant la nuit			

		antibiotiques H12 : coma, RR 32, Fi 02 ↓ 90 %, T° 39°, polyurie 5 l/12 h CPK 2461, osmolalité, plasma 259 mmol/l, urines 153 mmol/l, Na urines 26 mmol/l		
n° 28 Box et coll, 1997 GB	F 30 Premier cp d'E ingéré avant une « rave » A bu beaucoup d'eau	H4 : malaise H5 : perte de connaissance et convulsions généralisées H5 h 30 à hôpital : confusion, agitation, coma, convulsions T° 34°, p80, TA 110/70 Babinski bilatéral Na 117 mmol/l, K 3,1 mmol/l urines diluées ++	néant	H24 : T° 39°, convulsions, rhabdomyolyse, CPK 16 670, urines diluées ++, myoglobinurie <u>Evolution ?</u> <u>l4/G4 (?)</u>
n° 29 Dar et McBrien, 1996 GB	H 17, prises anté- rieures ++ Amené aux urgen- ces après avoir été expulsé d'un night club où il avait ingéré 10 cp d'E et alcool	Aux urgences : confusion, agressivité + hypersudation, T° ax 41°, p178, TA 120/70, mydriase, rigidité, coma vigile TRT : refroidisse- ment, Dantrolène Détrresse respira- toire IT + VA BAV 2° degré (sonde EES) Soins intensifs	MDMA à l'autopsie sang : 2 300 foie : 1 200 µg/kg alcool 0,78 g/l à l'entrée à l'hôpital pas d'autres produits	Dantrolène +, T° 42°, IRA, choc cardiogénique, CIVD, acidose métabolique, hyper K (73 mmol/l) H6 : Décès Autopsie : OAP, histo poumons compati- ble avec abus d'amphétamine <u>l8/G6</u>
n° 30 Coore 1996 GB	F 18, aucune dro- gue, traitée par fluoxétine pour dépression depuis 8 mois Premier cp d'E ingéré dans un night club	Vomissements, crampes dans les jambes, hallucina- tions visuelles A l'hôpital : hyper- sudation, agitation, tremblements, T° 40,3°, Rot Vifs, TA 100/60, p140, mydriase, créat 204 µmol/l, T° ↑43° TRT : refroidissement + Dantrolène Soins intensifs	MDMA et MDA dans les urines MDA sang : 246	Convulsions généralisées IT + VA H7 : T° 38°, CIVD, ictère, ALAT 1523, rhabdomyolyse, (CPK 170 000) J8 : <u>Décès</u> Autopsie : nécrose foie (+ cholestase) et pancréas, rhabdomyolyse <u>l8/G6</u>

n° 31	H 22 (75 kg - 1m73), en bonne santé, 2 joints avant la « rave » puis alcool et 2,5 cp d'E pen- dant la soirée	Comportement bi- zarre puis sort en courant de la « rave » Crise de spasmes musculaires avec violents tremble- ments puis « s'en- dort » Retour en car : vomissements, tremblements, hy- perventilation A l'hôpital : convul- sions, RR 60, p160, T° 41,8°	MDMA sang : 555 ; aspirat gastrique : 2 090 ; urines : 14 300 MDEA sang : 490 ; aspirat gastrique : 250 ; urines : 69 000 MDA sang : 240 ; aspirat gastrique : 111 ; urines : 750 Amphétamine : 0 A l'autopsie : sang fémoral MDMA : 430 MDEA : 300 MDA : 250 Pas de cp pour analyse	Acidose metaboli- que sévère + + CIVD H17 : <u>Décès</u> Autopsie (+ 36 h) : OAP, hémorragies disséminées, œdème central <u>I8/G6</u>
n° 32	H 26, trauma lom- baire accidentel 1 an auparavant → paraplégique E quelques fois bien tolérée 1 cp d'E avec des copains et rentre chez lui, pas d'ef- fort musculaire important	Rapidement : ma- laise, obnubilation, convulsions A l'hôpital : convul- sions, coma. T° 41° TRT : Diazépam, Dantrolène Soins intensifs	néant	Etat épileptique, vomissements, lyse + IT + V, refroidis- sement, Dantro- lène, inotropes + H12 : CIVD, T° normale H24 : rhabdomyo- lyse (CPK 555 000), oligurie, SDRA H36 : ectopies vent H48 : insuffisance hépatique J4 : créat 450 µmol/l J17 : <u>Guérison</u> <u>I5/G4</u>
n° 33	H 20 1 cp d'E dans une discothèque avec des copains puis rentre chez lui	A 2 h du matin, il dit à sa mère qu'il se sent fiévreux (T° ax 40°), va se cou- cher	MDMA et MDEA sang : 185 et 1596 présence + + de ces 2 substances dans les urines, la bile et les viscères analysés	Le lendemain à midi, retrouvé mort, du sang + + sur l'oreiller <u>Décès</u> Autopsie : aspect de CIVD <u>I6/G6</u>

n° 34	F 19 Demirkiran et coll., 1996	Haschich occasionnellement, pas d'autres produits	15 mn après : nausées, vomissements, diarrhée, désorientation,	<u>MDMA</u> sang et urines : présence	J4 : consciente, diplopie, CPK 71760, ALAT 413, ASAT 819
USA	Après une journée de ski, prend 1 cp d'E	somnolence A l'hôpital : tachycardie, mydriase, Na 120 mmol/l, CPK 3960, T° 37° Soins intensifs : convulsions pendant le transport, TA 123/72, p100/120, RR 20/24, T° 38,5°, piloérection, Rot vifs, rhabdomyolyse TRT : Dantrolène, Bromocriptine	<u>MDA</u> urines : présence Pas d'autres drogues	J7 : natrémie normale J11 : régression vertiges, vision trouble, tremblements, sort de l'hôpital J21 : EEG ondes lentes, bi occipitales, quelques rares pointes ondes <u>Guérison + séquelles</u> <u>I8/G5</u>	
n° 35	H 21 Murthy et coll., 1997 GB	Ingestion de 7 cp d'E + 2 g amphetamine + alcool au cours d'une « rave », danse ++	Malaise Urgences hôpital : coma, hypertonie, hypersudation, T° 41° (ax), RR 42, p170, TA 85/60 TRT : IT + VA Soins intensifs : T° 42° Dantrolène, refroidissement	<u>MDMA</u> sang : 290 <u>MDA</u> sang : 100	H2 : myoglobine dans urines (DOA) H4 : CIVD modérée ; hypercalcémie H6 : OAP, surcharge liquidienne, Inotropes + Gluconate Ca IV régression OAP J2 : coma, ictère + oligurie, hémodialyse J12 : conscient (+ IT) De J1 à J16 : rhabdomyolyse (CPK 130 000 à J10) J26 : OAP (nécrose myocardique) J37 : EMG = nécrose musculaire Jusqu'à J50, insuffisance hépatique J80 : <u>Guérison</u> amaigrissement + + 1 an plus tard, reprend son travail <u>I8/G4</u>

<p>n° 36 Montgomery et Myerson, 1997 GB</p>	<p>F 25, E de temps en temps, bien tolérée Ingestion de 3 cp d'E</p>	<p>H4 : perte de connaissance, convulsions généralisées A l'hôpital : agitation, tachycardie 155, T° rect 41,9°, TA 120/40, glycémie 7,2 mmol/l TRT : refroidissement, Diazépam, Dantrolène 20 mn plus tard : T° 40,4°</p>	<p>néant</p>	<p>2° injection Dantrolène 90 mn après T° 38,5°, glycémie 4,3 mmol/l H6 : hypoglycémie (0,6 mmol/l), rhabdomyolyse, CIVD <u>Guérison</u> <u>I5/G4</u></p>
<p>n° 37 Williams et Unwin, 1997 GB</p>	<p>H 33 En vacances en Australie, ingestion d'un quart d'E avec alcool et danse pendant plusieurs heures</p>	<p>H7 : diarrhées, douleurs musculaires J1 à J3 : ↑ douleurs, urines noires, pas d'hyperthermie Consultation médicale : CPK 9200, ASAT 212, tachycardie Hospitalisation ?</p>	<p>néant</p>	<p>J4 : CPK 112 000 TRT : DOA, légère hypoNa J9 : régression lente, rhabdomyolyse J30 : CPK (normale, pas d'atteinte rénale) <u>Guérison</u> <u>I4/G4</u></p>
<p>n° 38 Williams et Unwin, 1997 GB</p>	<p>F 25, bonne santé 1 cp d'E + alcool dans une « rave »</p>	<p>Rapidement : perte de connaissance Urgences hôpital : convulsions, T° 41,9° TRT : Dantrolène, inconsciente Soins intensifs</p>	<p>néant</p>	<p>Hypoglycémie Scan normal CIVD, rhabdomyolyse, (CPK 99 700) J8 : CPK 11 000 J15 : CPK 300, pas d'atteinte rénale <u>Guérison</u> <u>I5/G4</u></p>

Tableau II : Cas publiés d'hépatites avec syndrome d'Hyperthermie - Rhabdomyolyse

n° observation Référence Pays	Patient Sexe, âge, antécédents Circonstances	Symptômes cliniques et paracliniques Bilirubine : µmol/l Enzymes : U/l Créatinémie : µmol/l Urée : mmol/l	Analyses toxicologiques (µg/l)	Evolution Imputabilité/ gravité
n° 39 Ellis et coll., 1996 (cas 5) GB	H19, usager régulier d'E 3 cp d'E ingérés au cours d'une « rave »	Hôpital : T° 42°, coma, hypoTA (90 max) TRT : IT + VA, Dantrolène 3 mg/kg/2 h, bilirubine 120, TP ↓, CPK 23 000 H12 : CIVD, ASAT > 5000 Service hépatologie	MDMA sang : 380 MDA sang : 30	J1 à J6 : VA, normalisation de la coagulation plaquettaire ↑, bilirubine max 287 J15 : bilirubine ↓ 56, PBH non faite <u>Guérison</u> <u>17/G4</u>
n° 40 Henry et coll., 1992 GB	F 21 Plusieurs cp d'E lors d'une « rave »	Hôpital : convulsions répétées, T° 41°, p170, TA 170/110, mydriase, CIVD, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, hépatite fulminante	MDMA sang : 110	J4 : greffe du foie J18 : Rejet <u>Décès</u> <u>18/G6</u>
n° 41 Ellis et coll., 1996 (cas 1) GB	F 21 E + LSD au cours d'une soirée	H6 : convulsions A l'hôpital : coma profond, T° 41°, CPK 4710, ASAT 3940, bilirubine 25, CIVD Scan : œdème cérébral Insuffisance hépatique aiguë	MDMA sang : 110 urines : 40 Pas d'autres produits	J4 : greffe du foie J13 : Décès (sepsis) <u>Histologie :</u> hépatocytes dilatés avec infiltrat graisseux microvacuolaire, absence de réaction inflammatoire <u>18/G6</u>
n° 42 Ijzermans, 1993 Hollande	H 21, ni alcool, ni drogue Premier cp d'E lors d'une « rave » + danse	Perd connaissance en dansant, convulsions, difficultés respiratoires, T° 39° créat 174, urée 6, ALAT 1100, ASAT 1020, LDH 1590, GGT 15, CPK 1142, coagulopathie	Test immuno chimique : <u>Amphétamine et dérivés</u> : positif	Régression spontanée J10 : <u>Guérison</u> <u>17/G4</u>

n° 43 Jones et coll.,	F 18, prend régulièrement E + alcool	En dansant : convulsions A l'hôpital : coma	<u>MDMA et/ou MDA</u> urines : MDA + + + amphétamines	J2 : insuffisance hépatique avec ictère
1994 (cas 2) GB	Dans une « rave » après la prise d'E habituelle	profond, pneumopathie d'inhalation, acidose métabolique, K 2,5, tachycardie 180, IT + VA, T° 42° (rect), oligurie créat 190, urée 6	(CG/SM) Présence de benzodiazépine Pas d'autre drogues	J3 : ALAT 1530, GGT 30, Ph alc 127, CPK 50 000 troubles mineurs de la coagulation <u>Guérison</u> <u>I7/G4</u>

Tableau III : Cas publiés d'hépatites isolées

n° observation Référence Pays	Patient Sexe, âge, antécédents Circonstances	Symptômes cliniques et paracliniques Bilirubine : mmol/l Enzymes : U/l Créatinémie, NH3 : µmol/l	Analyses toxicologiques (µg/l) Sérologie	Evolution Imputabilité/ gravité
n° 44 Henry et coll., 1992 (cas 1) GB	H 29, a utilisé déjà 7 fois de l'E, autres produits : cannabis, cocaïne et psilo- cybe (champignon hallucinogène)	Ictère progressif, hépatite cholestati- que avec œdèmes et ascite	néant Sérologies négati- ves (hépatite A (Ig G+) + B négatif)	Lente régression en 3 mois <u>Guérison</u> <u>I3/G3</u>
n° 45 Henry et coll., 1992 (cas 2) GB	H 19 Prise d'un cp d'E, 3 semaines aupara- vant	Depuis 15 jours : syndrome d'allure grippale avec diar- rhée, ictère pro- gressif, ASAT 1 509, GGT 103, bilirubine 170, Ph alc 369	néant Sérologies négati- ves (hépatites A et B)	Régression lente + J15 : ASAT 350, GGT 68, bilirubine 91, Ph alc 220 <u>I3/G3</u>
n° 46 Henry et coll., 1992 (cas 3) GB	H 19, E déjà uti- lisé, pas d'autre drogue Pris il y a une se- maine pour sortir	Depuis 7 jours : ictère progressif, vomissements, bilirubine 400, confusion, hépatite fulminante	néant Sérologies négati- ves (hépatites A, B et C)	Greffe du foie <u>Guérison</u> <u>I3/G5</u>
n° 47 Henry et coll., 1992 (cas 4) GB	F 27, stop drogue IV depuis > 5ans E pris à 3 occasions	A chaque prise : hépatite (3 épisodes), biliru- bine 400	Sérologies négati- ves (hépatites A, B et C)	<u>Guérison</u> <u>I6/G3</u>
n° 48 Henry et coll., 1992 (cas 6) GB	H 20, usage heb- domadaire d'E de- puis 10 mois	Ictère progressif, bilirubine 40, hépa- tomégalie doulou- reuse	néant Sérologies négati- ves (hépatites A et B)	Régression <u>Guérison</u> <u>I3/G3</u>
n° 49 Henry et coll., 1992 (cas 7) GB	H 19, consom- mateur d'E ayant aug- menté les doses depuis 3 mois à 4 cp par semaine	Prurit, ictère pro- gressif, ASAT 659, bilirubine 181, Ph alc 276	néant Sérologies négati- ves (hépatites A et B)	Régression lente <u>Guérison</u> <u>I3/G3</u>
n° 50 Shearman et coll., 1992 GB	F 27, stop drogue IV depuis 2 ans, pas d'alcool, usage d'E 1 à 2 cp d'E	Plusieurs ictères récidivants 1 à 2 se- maines après cha- que prise d'E, ic- tère, ALAT 1717, GGT 50, Ph alc 439, bilirubine 471	néant Sérologies négati- ves (hépatites ABC, EBV, CM, HIV, Fièvre Q...)	Hépatite aiguë PBH : infiltrations lobaires et portales de cellules mononu- cléées d'éosinophi- les au niveau des espaces - portes

				Régression spontanée Récidive 4 mois plus tard après une nouvelle prise d'E
				I6 / G4
n° 51 Gorard et coll., 1992 GB	H 20, prend de l'E depuis 3 mois (1 à 2 cp par semaine soit env. 20 cp/3 mois), pas de drogue IV, peu d'alcool, pas de voyage à l'étranger, pas de paracétamol Dernière prise il y a un mois	Depuis 3 semaines : nausées, anorexie, urines foncées Hôpital : ictère, T° 37°, bilirubine 131, ASAT 2 050, Ph alc 201, éosinophilie 8 % J7 : bilirubine 330, TP ↓	Sérologies négatives (hépatites A,B,C, CMV, EBV) Pas d'anticorps antinucléaires ni antimuscle lisse M6 : hépatite C négative	Hépatite aiguë PHB : infiltrat de cellules mononucléées surtout, et d'éosinophiles Régression lente en 6 mois
				I5/G4
n° 52 De Man et coll., 1993 Hollande	F 18, 1 à 2 cp d'E chaque week-end pour sortir	A l'hôpital (H0) : ictère, anorexie, ALAT 1 020, ASAT 1 360, GGT 208, bilirubine 450	néant Sérologie négative (hépatites)	Hépatite aiguë PBH : infiltrat portal et lobulaire de cellules mononucléées et surtout d'éosinophiles H8 : hépatite fulminante Régression lente en 2 mois
				I4/G4
n° 53 Oranje et coll., 1993 Hollande	F 25, peu d'alcool, pas de transfusion, pas de drogue IV, 2 tatouages anciens, contraceptif oral, E depuis 2 mois Dernier cp d'E pris il y a 10 jours	A l'hôpital : depuis 3 jours : ictère, asthénie ++, pas de fièvre, bilirubine 329, ASAT 529, ALAT 1 157, écho foie normale	néant Sérologies négatives (hépatites ABCE, HSV, CMV, toxoplasme, EBV...) M6 : hépatite C négative	Hépatite aiguë PBH : infiltrat lymphocytes, histiocytes et éosinophiles dans les espaces périportaux et périlobulaires, dépôt biliaire Régression à J10
				I5/G4
n° 54 Deltenre et coll., 1994 Belgique	H 22, E depuis 6 mois. Toutes les semaines depuis 2 à 3 mois, rétinoides Dernière prise d'E il y a 19 jours	Hôpital pour fatigue quelques semaines avant examen et analyses (RAS) Hôpital pour ictère, hépatomégalie, bilirubine, ALAT 3 390, ASAT 1 570, GGT 160, Ph alc 266	néant Sérologies négatives (hépatites ABC, CMV, EBV, HIV), anticorps (-) ceruloplasmine normal Hépatite C reste négative	Hépatite aiguë PBH : infiltrat inflammatoire portal avec neutrophiles et éosinophiles Régression (ictère 1 mois, enzymes 2 mois)
				I5/G4
n° 55 Ijzermans et coll., 1993 (cas 2)	F 18, ni alcool, ni drogue 1 à 2 cp d'E chaque semaine	Depuis 6 semaines : fatigue + ictère, ascite, encéphalopathie (II),	néant Causes communes d'hépatites exclues	Hépatite aiguë 2 mois à l'hôpital J60 : sort avec encéphalopathie (I)

Hollande	depuis 6 mois	bilirubine 480, Ph alc 30, ALAT 1 360, ASAT 1 025, LDH 543, GGT 20, NH3 94, facteur V : 24 %, TP 36 %		Guérison (6 mois + tard) <u>I4/G4</u>
n° 56 Ijzermans et coll., 1993 (cas 1) Hollande	F 24, 1 cp d'E tous les 15 jours depuis 4 mois	Malgré fatigue et douleurs abdominales, continue à prendre E Hôpital : insuffisance hépatique subaiguë, encéphalopathie (III), ascite, coagulopathie, bilirubine 445, ASAT 436, ALAT 540, NH3 112, facteur V 24 %	néant Causes habituelles d'hépatites exclues	Hépatite aiguë, aggravation neurologique + greffe de foie 16 jours après : sort de l'hôpital <u>Guérison</u> <u>I4/G5</u>
n° 57 Khakoo et coll., 1995 GB	F 22, peu d'alcool 1 cp d'E par semaine depuis 4 mois, pas d'autres drogues	Depuis 1 mois : ictère fonçant, selles décolorées Hôpital : hépatomégalie, pas d'ascite, pas d'encéphalopathie, bilirubine 53, ASAT 2314, Ph alc 145	néant Sérologies négatives (hépatites A, B et C)	Hépatite aiguë PBH1 : lésions aiguës avec hépatite chronique active, cholestase et prolifération canaliculaire, infiltrat avec éosinophiles, récursive après E PBH 2 : fibrose extensive avec quelques signes de régénération <u>I6/G5</u>
n° 58 Dykhuizen et coll., 1995 (cas 1) GB	H 24, diabète ID ni toxicomane ni homosexuel, pas de transfusion ni voyage ! Lors d'une sortie avec des copains, E mis à son insu dans sa bière	Agitation, nausées, hypersudation J3 : ictère progressif Hôpital : sommolence, anorexie, nausée, vomissements, T° normale J5 : bilirubine 346, ASAT 950, Ph alc 251	néant Sérologies négatives (hépatites ABC, CMV, EBV) Anticorps Anti muscle lisse positif Anti nucléaire : 0 Anti mitochondrie : 0	M1 : régression lente M4 : examens biologiques normalisés, hépatite C négative, anticorps antimuscle lisse négatif <u>Guérison</u> <u>I4/G4</u>
n° 59 Dykhuizen et coll., 1995 (cas 2) GB	H 22, pas de drogue IV, cannabis, transfusion 3 ans avant non homosexuel, pas de voyage Alcool avec E 4 semaines avant	S4 : Somnolence, prurit, inconfort abdominal S5 : ictère progressif sans fièvre, hépatomégalie, bilirubine 137, ASAT 748, Ph alc 216	néant Sérologies négatives (hépatites ABC, CMV, EBV) Anticorps négatifs	Aggravation ictère, bilirubine 371, ASAT 1410 TRT : cortic. pendant 10 j M3 : examens normaux, hépatite C négative <u>Guérison</u> <u>I4/G4</u>

n° 60	H 23, pas de drogue IV, non homosexuel, pas de transfusion ni voyage	Depuis 1 mois : malaise, anorexie, prurit, urines noires, selles décolorées, bilirubine 75, ASAT 639, Ph alc 265, GGT 395	néant Sérologies négatives (hépatites ABC, CMV, EBV) Anticorps négatifs	Hépatite aiguë PBH : hépatocytes avec vacuoles + infiltrat des espaces portes par cellules mononucléées (lymphocytes et éosinophiles) S5 : examens normaux
Dykhuisen et coll., 1995 (cas 3)				<u>Guérison I4/G4</u>
GB	4 cp d'E + alcool chaque week-end depuis 1 an			
n° 61	F 18	Depuis 1 mois : ictère progressif, bilirubine 277, ASAT 1 575 S + 3 : bilirubine 452, ASAT 3 160, TP ↓↓(↑qal) Hôpital : encéphalopathie (II) aggravation : IT + VA, Echo : petit foie, nécessité d'une greffe en urgence	Sérologies négatives (hépatites ABC, CMV, EBV)	Coma + HTIC, surinfection Décès avant de pouvoir disposer d'un foie compatible
Ellis et coll., 1996	E régulièrement et continué malgré ictère			<u>I4/G6</u>
GB				
n° 62	F 36	Depuis 6 jours : nausées, douleurs dorsales, vomissements, ictère progressif	néant	J25 : greffe du foie, ASAT ↑ 820, aggravation, sepsis
Ellis et coll., 1996 (cas 3)	1 cp d'E (J1)	J10 à l'hôpital J20 : encéphalopathie, ascite, bilirubine 406, ASAT 828, Ph alc 90, GGT 78, IT + VA Greffe urgente	Sérologies négatives	J25 : <u>Décès</u>
GB				<u>I4/G6</u>
n° 63	F 21, 1 à 5 cp d'E chaque week-end depuis 4 mois	Depuis 6 semaines : malaise, vomissements, inconfort abdominal, selles décolorées palpation douloureuse, bilirubine 44, ASAT 760, Ph alc 149 Echo : calculs biliaires	néant Sérologies négatives	Régression en 2 semaines PBH : Hépatite + infiltrat éosinophiles
Ellis et coll., 1996 (cas 4)				<u>Guérison</u>
GB				<u>I4/G4</u>
n° 64	H 22, usage régulier d'E et amphétamines	Depuis 7 jours : malaise, nausées, urines foncées, selles décolorées, ictère progressif Hôpital : bilirubine 311, ASAT 1 191, Ph alc 173, GGT 169, instabilité glycémie Echo : normale	néant Sérologies négatives	Hépatite aiguë PBH : hépatocytes vacuolés avec infiltrat des cellules mononucléées et éosinophiles
Ellis et coll., 1996 (cas 6)				<u>Guérison</u>
GB				<u>I3/G4</u>

n° 65	F 22, E depuis 6 mois	Depuis 3 semaines : ictère progressif, nausées, vomissements Hôpital : bilirubine 129 15 jours plus tard : encéphalopathie (II), bilirubine 343 Service spécialisé : aggravation TRT : transplantation d'un lobe gauche		Hépatite aiguë Transplantation effectuée mais sepsis 1 mois après transplantation : <u>Décès</u> <u>I3/G6</u>
Ellis et coll., 1996 (cas 7)				
GB				
n° 66	F 24, 2 à 4 cp d'E chaque week-end depuis 6 semaines	Hôpital des Caraïbes pour ictère, bilirubine 407, Ph alc 295, ASAT 721, GGT 123 Retour GB : Service spécialisé : encéphalopathie (III)		Greffe foie, foie disponible en 48 h S5 : retour à domicile <u>Guérison</u> <u>I3/G5</u>
Ellis et coll., 1996 (cas 8)				
GB	2 mois de vacances aux Caraïbes			
n° 67	H 19, consommation d'E les samedis depuis 5 mois, augmentation des doses 0,5 cp à 4 cp puis 2 fois par semaine, pas d'alcool, ni drogue IV	Nausées, urines foncées, ictère progressif Hôpital : bilirubine 131, ALAT 745, Ph alc 180	Sérologies négatives : hépatite B, A (IgM = 0), C, EBV, CMV	Hépatite aiguë PBH + régression en 6 semaines Nouvelle consommation d'E provenant d'un autre pourvoyeur, récurrence Régression en 2 semaines, reprend 3 E/semaine, ASAT 340 <u>I6/G5</u>
Fidler et coll., 1996 (cas 1)				
GB				
n° 68	F 18, ni alcool ni drogue IV	Ictère progressif, urines foncées Hôpital : bilirubine 96, ALAT 2 435, Ph alc 176, écho normale	Sérologies négatives (hépatites ABC, CMV, EBV)	Régression en 3 semaines Nouvelle prise E 0,5 cp par semaine pendant 2 mois puis 2 cp et 2 jours après : récurrence + encéphalopathie + hépatomégalie + ascite et œdèmes, hépatite aiguë, PBH + TRT : corticoïdes, régression en 3 semaines à l'arrêt d'E <u>I6/G4</u>
Fidler et coll., 1996 (cas 2)				
GB	Depuis 3 mois prend E, d'abord 0,5 cp puis 1 cp et 1,5 cp depuis 2 jours			

<p>n° 69 Chenard Neu et coll., 1996 (cas 17) France (Clichy)</p>	<p>H 33, consommation d'E (2 ou 3 fois seulement) et de cocaïne</p>	<p>Ictère, encéphalopathie IV, bilirubine 642, CIVD, TP 10 % créat 89</p>	<p>néant Foie natif 80 % nécrose, avec évolution fibrosante</p>	<p>Transplantation foie auxiliaire Dépendant de la greffe 18 mois après</p>
				<p>A long terme : Guérison</p>
				<p><u>15/G5</u></p>
<p>n° 70 Chenard Neu et coll., 1996 (cas 18) Suisse</p>	<p>H 19 ans, consommation quelque fois d'E</p>	<p>Pas de prodromes, ictère progressif J15 : encéphalopathie I, bilirubine 6500, CIVD, TP 18 %, IT + VA, créat 74 Transplantation d'un foie auxiliaire, reste dépendant de la greffe 5 mois après</p>	<p>néant Foie natif 50 % nécrose, avec évolution fibrosante</p>	<p>Evolution à long terme connue par le Pr. Hadengue (Hôpital Cantonal Genève) : M6 après la greffe : dernière PBH, fibrose séquellaire En Janvier 1998 : arrêt de l'immunosuppression, atrophie du greffon</p>
				<p><u>Guérison</u></p>
				<p><u>15/G5</u></p>
<p>n° 71 Erhard 1997 (dans Brauer) Allemagne</p>	<p>H 18, consommation d'E depuis plusieurs mois</p>	<p>Insuffisance hépatique progressive Hépatite fulminante</p>	<p></p>	<p>Transplantation d'un foie auxiliaire</p>
				<p><u>Guérison</u></p>
				<p><u>15/G5</u></p>
<p>n° 72 Brauer et coll., 1997 Allemagne</p>	<p>F 18, E depuis 2 mois Ingère 1 cp d'E lors d'une soirée techno</p>	<p>Léthargie, ictère coagulopathie en 8 jours après la prise, encéphalopathie, insuffisance hépatique, bilirubine 263, aggravation ++ Hépatite fulminante, bilirubine 263, ALAT 1 530, NH3 186</p>	<p><u>MDMA</u> non retrouvée lors de la greffe Sérologies négatives</p>	<p>Greffe à J10 S6 : sort de l'hôpital</p>
				<p><u>Guérison</u></p>
				<p><u>15/G5</u></p>
<p>n° 73 Pereira et coll., 1997 GB</p>	<p>F 23, consommation d'E</p>	<p>Bilirubine 320, ASAT 370, encéphalopathie (II puis III), coagulopathie</p>	<p></p>	<p>Greffe foie auxiliaire sepsis</p>
				<p><u>J31 : Décès</u></p>
				<p><u>15 /G6</u></p>

Tableau IV : Cas publiés d'hyponatrémies

n° observation Référence Pays	Patient Sexe âge, antécédents Circonstances	Symptômes de début m, Na, K : mmol/l	Analyses toxicolo- giques (µg/l)	Evolution (Enzymes : UI/l) Imputabilité/ gravité
n° 74 Maxwell et coll., 1993 (cas 1) GB	F 17 Première prise de 1,5 cp d'E	H4 : 3 crises convulsives en 2h puis s'endort (!) H9 à l'hôpital : coma vigile Observation : pen- dant 12h, attitude éveillée, ne répond pas aux questions, ne reconnaît per- sonne, catatonie, état stuporeux, sort de l'hôpital	<u>MDMA</u> urines : positif + MDA sang : négatif (li- mite = 10) Pas d'autres pro- duits	A domicile : même état, ne répond pas aux ordres simples, T° 37°, Na 130, H54 : régression des symptômes <u>Guérison</u> <u>I7/G4</u>
n° 75 Maxwell et coll., 1993 (cas 2) GB	F 17, E déjà pris et bien toléré 1 cp d'E et danse + + pendant la soirée boit envi- ron 5 litres d'eau	S'endort (!) jusqu'au lendemain après midi, est découverte agitée, incontinente, en coma vigile J1 à l'hôpital : dans la soirée ne répond pas aux questions, état stuporeux, catatonie, pas de fièvre, mydriase, Na118, Mg 0,64, osmolalité plasma 247, urines 970, QT (0,46	<u>MDMA</u> sang : 50 urines : positif Pas d'autres pro- duits	H18 : ECG normale, régression my- driase, reprend conscience, amné- sie s'étendant sur 40h <u>Guérison</u> <u>I7/G4</u>
n° 76 Satchell et Connaughton, 1994 GB	F 24 1 cp d'E avec un peu d'alcool au cours d'une « rave »	H6 : crise convul- sive généralisée pendant 5 mn, sui- vie de vomisse- ments A l'hôpital : confu- sion, irritabilité, tachycardie, my- driase, hypersuda- tion, agitation, T° 38° H6 : coma (scanner normal), Na 120, K 3,3	<u>H10 : MDMA</u> sang : 50 <u>Amphétamine</u> sang : 6	TRT : correction de l'hyponatrémie J2 : reprise cons- cience CPK 10 000 J3 : CPK > 30 000 J4 : CPK > 40 000 puis ↓ J6 : <u>Guérison</u>

n° 77	F 23, prises antérieures d'E bien tolérées	H8 : vomissements puis s'endort (!) H18 : pleure, ne reconnaît plus personne	néant	Régression des signes en 12h, amnésie totale de la nuit précédente
Kessel 1994				
GB	1 cp d'E à 23h, 1 bouteille de vin quelques heures avant	H24 à l'hôpital : stupeur, catatonie, incontinence urinaire, mutisme, mydriase, Na 123		<u>Guérison</u> <u>I5/G4</u>
n° 78	F 30 ans	H4 : malaise H5 : perte de connaissance et convulsions généralisées	néant	H24 : T° 39°, convulsions, rhabdomyolyse, CPK 16 670, urines diluées + +, myoglobiurie
Box et coll., 1997	Premier cp d'E ingéré avant une « rave », a bu beaucoup d'eau	H5h30 à l'hôpital : confusion, agitation, coma, convulsions, T°34°, p80, TA 110/70 Babinski bilatéral, Na 117, K 3,1, urines diluées + +		Evolution : non précisée
GB				<u>I4/G4 (?)</u>
n° 79	F 16	H15 : découverte comateuse + mouvements dystoniques, agitation, pas de fièvre, Na 112	MDMA urines : présence	Réanimation H 24 : correction électrolytique, reprend conscience, amnésie antéro et rétrograde
Matthai et coll., 1996 (cas 2)	Soirée prend MDMA + alcool va se coucher	Scan : œdème cérébral moyen CPK 1 157	aspirat gastrique : présence	<u>Guérison</u>
GB				<u>I7/G4</u>
n° 80	F 15	H18 : crise convulsive	MDMA urines : présence	Correction électrolytique en 24h
Matthai et coll., 1996 (cas 1)	Dans une soirée où a circulé MDMA, alcool et amphétamine (Amnésique des faits ?)	A l'hôpital : coma, hypertonie, mouvements dystoniques, pas de fièvre, hyper sudation, Na 119, Na urine 6l, CPK 3 249		Reprise de conscience
GB				<u>Guérison</u>
				<u>I7/G4</u>
n° 81	F 17, bonne santé	Au cours de la soirée : perte brutale de connaissance	Réaction immuno-chimique positive aux amphétamines	Réanimation en 48h : correction ionique et acidobasique, coma profond + mydriase
Cregg et coll., 1996	Dans une soirée privée, ingère 2 cp d'E (Dove : dessin tourterelle), découverte à l'extérieur de la maison	A l'hôpital : coma profond, apnée + cyanose, hypothermie 32,4°, Na 118, K 2,7, glycémie 22,7 mmol/l, pH 6,8, hypoxie, acidose mixte, œdème pulmonaire		Diabète insipide H72 : mort cérébrale
Irlande	Boissons ?	H24 : CPK 2506		<u>Décès</u>
				<u>I6/G6</u>

n° 82	F 20, prises antérieurs d'E	Rapidement : stupeur, incontinente, crise convulsive H9 à l'hôpital : prostration en position de Bouddha, peu de réponse aux ordres, à la douleur, paroles incompréhensibles mydriase, pas de fièvre, Na 112, osmolalité sérum 238, urines 256 Na urine 112, HAD 4,5 pmol/l Scan : œdème cérébral	<u>MDMA</u> urines : positif	Réanimation, IT + VA, Mannitol, corticoïdes 24 : Na 120, extubation J4 : Na 131
Holden et Jackson, 1996	Prise d'1 cp d'E lors d'une « rave », boissons abondantes sur les conseils de son entourage			<u>Guérison</u>
GB				M2 : « Flash-back », anxiété
				<u>I7/G4</u>
n ° 83	F 20, E	Lendemain matin : ne se réveille pas, coma, vomissements, pas de fièvre, mydriase, Na 119, CPK 373, acidose métabolique Scan SNC : RAS TRT : Cl Na IV	<u>MDMA</u> urines : +	H48 : correction, hypoNa, reprend conscience, amnésie de la soirée avant hospitalisation
Nuvials et coll., 1997	depuis 5 mois			
Espagne	0,5 cp d'E, 2 soirs de suite + danse. Rentre chez elle			<u>Guérison</u>
				<u>I7/G4</u>
n° 84	F 15, bonne santé	H5 : vomissements, puis confusion, mouvements convulsifs H10 : perte de connaissance brutale + arrêt respiratoire alors qu'elle descend des escaliers (environ 12 minutes d'apnée et d'hypoventilation en attendant les secours), tachycardie, pouls présent, IT + VA Hôpital	<u>MDMA</u> sang : 50 urines : 430 sur prélèvement à J3	Soins intensifs, Na 125, CPK 384, œdème cérébral, OAP, réanimation intensive efficace mais mort cérébrale
Parr et coll., 1997	Vers minuit, ingère 1 cp d'E au cours d'une soirée de danse, boit de l'eau pour éviter hyperthermie selon conseils			<u>J3 : décès</u>
Australie				<u>I7/G6</u>



Expertise Collective
INSERM

Ecstasy

Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage

L'ecstasy (MDMA) est un produit de synthèse qui s'est répandu en Europe depuis les années 1980, tout d'abord en Angleterre et plus récemment en France. Elle est le plus souvent prise par de jeunes adultes lors de soirées festives, pour ses propriétés psychostimulantes et empathiques. Mais l'ecstasy (MDMA) est une substance qui peut entraîner des désordres graves pour la santé. Hyperthermies s'accompagnant de défaillances viscérales multiples et encéphalopathies hyponatrémiques peuvent apparaître dès la première prise chez certains individus, et conduire rapidement au décès. Des hépatites et des troubles psychopathologiques sont également décrits chez les consommateurs réguliers d'ecstasy.

Un groupe multidisciplinaire d'experts réunis par l'INSERM s'est livré à une analyse critique de la littérature scientifique et médicale pour déterminer l'imputabilité de l'ecstasy (MDMA) dans les différentes manifestations pathologiques, et pour mettre en lumière les mécanismes d'action de la molécule au niveau du système nerveux central. Le groupe d'experts a également tenté d'évaluer, à travers les données disponibles, l'importance de la consommation d'ecstasy en France et d'en préciser les contextes d'usage.

Si l'utilisation d'ecstasy chez les jeunes s'inscrit bien dans le contexte plus général de consommation de substances psychotropes, elle prend néanmoins une dimension particulière par le fait que le simple usage, indépendamment de tout abus, constitue à lui seul un risque pour la santé.

130 F

ISBN 2-85598-732-6
ISSN 1264-1782




LES EDITIONS
INSERM