



HAL
open science

Les complications neurologiques de l'ecstasy

Stéphane Thouvenin

► **To cite this version:**

Stéphane Thouvenin. Les complications neurologiques de l'ecstasy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002.
hal-01738974

HAL Id: hal-01738974

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738974>

Submitted on 20 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

DOUBLE

160 930

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE : 2002

N° 128

THÈSE



pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

THOUVENIN Stéphane

le 18 octobre 2002

LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ECSTASY.

Membres du jury :

M. H. LAMBERT
M. F. GUILLEMIN
M. X. DUCROCQ
M. M. AUSSÉDAT

PROFESSEUR
PROFESSEUR
PROFESSEUR
DOCTEUR

PRÉSIDENT
JUGE
JUGE
JUGE

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 212095 9

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE : 2002

N°



THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 18 octobre 2002

En vue de l'obtention du

DOCTORAT EN MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

THOUVENIN Stéphane

LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ECSTASY.

Membres du jury :

M H LAMBERT
M F GUILLEMIN
M X DUCROCQ
M M AUSSDAT

PROFESSEUR
PROFESSEUR
PROFESSEUR
DOCTEUR

PRÉSIDENT
JUGE
JUGE
JUGE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOÏNE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

Au président du jury :

Monsieur Henri LAMBERT

Professeur de réanimation médicale.
Chef de service du Service d'Accueil des Urgences.
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.
Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

qui nous a fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Pour nous avoir dispensé ses précieux enseignements, nous tenons à lui
témoigner notre reconnaissance et notre profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur Francis GUILLEMIN

Professeur d'épidémiologie, d'économie de la santé et prévention.
Chef de service de santé publique.
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté de juger ce travail avec indulgence et bienveillance,
soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

Monsieur Xavier DUCROCQ

Professeur de neurologie.
Chef de service de neurologie
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour avoir apporté à la réalisation de cette thèse vos conseils et votre
expérience, nous tenons à vous témoigner notre respectueuse
considération.

Monsieur Michel AUSSÉDAT

Praticien hospitalier
Chef de service du Service d'Accueil des Urgences
Centre Hospitalier de METZ.

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail. Pour vos
encouragements, nous tenons à vous assurer notre reconnaissance et
notre respectueuse considération.

A Christophe ROTHMANN

Je te remercie d'avoir pu user de ton temps précieux pour diriger ce travail. Tes conseils avisés ont permis d'élaborer cette thèse avec beaucoup de plaisir. Je te prie de croire en ma sincère reconnaissance.

A mes parents, pour leur générosité, leur patience et leur affection.

A mes frères, pour leur complicité.

A mes grands parents maternels, pour les meilleurs souvenirs de mon enfance.

A mes grands parents paternels, pour leurs savoirs.

A M et Mme Cuillière, pour leur bonté.

A Kris, Stéphane et Gérard pour la déco.

A mes amis.

A Béatrice et Tom, de pouvoir me supporter.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".



PLAN

DEFINITIONS.....	19
ABRÉVIATIONS.....	23
INTRODUCTION.....	25

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE.....	29
ÉPIDÉMIOLOGIE.....	33
I- INTRODUCTION.....	33
II- ÉTUDES QUANTITATIVES.....	33
II-1- Prévalence	
II-2- Mortalité	
III- ÉTUDES QUALITATIVES OU ETHNOGRAPHIQUES.....	35
III-1- Description de la population	
III-2- Contexte d'usage	
III-3- Motivations de la consommation	
III-4- Image du produit chez le consommateur	
IV- LIEUX DE CONSOMMATION.....	38
IV-1- Raves parties	
IV-2- Technivals et frees parties	
IV-3- Clubs et discothèques	
IV-4- Festivals de musique	
IV-5- Afters	
IV-6- Consommation privée	
V- ÉVALUATION DE LA CONSOMMATION.....	41
VI- ÉVOLUTION DES CONSOMMATIONS.....	43
VII- LES CONSOMMATIONS ASSOCIÉES	43
VII-1- Les chiffres	
VII-2- Effets recherchés	
VII-2-1- Majoration des effets positifs	
VII-2-1-1- Potentialisation des effets	
VII-2-1-2- Accélération et amplification de la montée	
VII-2-2- Équilibrage des effets	
VII-2-3- Maîtrise des effets négatifs	
VII-2-4- Substitution d'un produit et prolongement des effets	
VIII- LES PRIX.....	45
IX- CONCLUSION.....	46

CLASSIFICATIONS	47
I- CLASSIFICATIONS SCIENTIFIQUES.....	48
I-1- Classification de Louis LEWIN	
I-2- Classification de DELAY et DENIKER	
I-3- Autres classifications	
I-4- Ecstasy molécule empathogène et entactogène	
I-4-1- Ecstasy molécule empathogène	
I-4-2- Ecstasy molécule entactogène	
II- CLASSIFICATIONS JURIDIQUES.....	53
II-1- Classification internationale	
II-2- Classification française	

DEUXIÈME PARTIE

PHARMACOLOGIE	56
I- STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ECSTASY.....	56
II- LES CARACTÉRISTIQUES DE LA MDMA.....	58
III- PRÉSENTATIONS ET MODES D'ADMINISTRATION.....	58
III-1- Les comprimés	
III-2- Modes d'administration	
IV- COMPOSITION DES COMPRIMÉS.....	59
V- LE CONTRÔLE RAPIDE DES PRODUITS OU "TESTING".....	60
VI- RECHERCHE ANALYTIQUE.....	61
VII- PHARMACOCINÉTIQUE.....	63
VII-1- Absorption	
VII-2- Distribution	
VII-3- Métabolisme	
VII-3-1- La N-déméthylation	
VII-3-2- La O-déméthylénation	
VII-3-3- La O-méthylation	
VII-3-4- Variabilité inter-individuelle	
VII-4- L'excrétion	
PHARMACODYNAMIE	68
I- LE SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE.....	68
I-1- La sérotonine	
I-2- Les voies sérotoninergiques	
I-3- Les récepteurs sérotoninergiques	
II- LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE.....	72
II-1- La dopamine	
II-2- Les voies dopaminergiques	
II-3- Les récepteurs dopaminergiques	
III- LES AUTRES SYSTÈMES DE NEUROTRANSMISSIONS.....	74

IV- AFFINITÉ DE LA MDMA POUR LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.....	75
V- MÉCANISMES D'ACTION ET MODIFICATIONS NEURO- CHIMIQUES.....	75
V-1- Action sur le système sérotoninergique	
V-1-1- Action post-synaptique	
V-1-2- Action pré-synaptique	
V-1-3- Inactivation de la tryptophane hydroxylase	
V-1-4- Inhibition de la monoamine oxydase	
V-2- Action sur le système dopaminergique	
V-3- Action sur le système noradrénergique	
V-4- Action sur le système neurendocrine	
V-5- Action sur les autres systèmes	
VI- SYNTHÈSE.....	81
ÉVALUATION DU POTENTIEL DE PHARMACODÉPENDANCE.....	82
I- DÉFINITIONS.....	82
I-1- L'accoutumance	
I-2- La toxicomanie	
I-3- L'assuétude	
I-4- La pharmacodépendance	
I-4-1- La tolérance	
I-4-2- La dépendance psychique	
I-4-3- La dépendance physique	
II- M.D.M.A: DROGUE TOXICOPHILE ?.....	85
II-1- Généralités	
II-2- Évaluations expérimentales	
II-3- Évaluations chez l'homme	
II-3-1- Dépendance psychique	
II-3-2- Dépendance physique	
II-3-3- Tolérance	
III- SYNTHÈSE.....	87
LES EFFETS DE L'ECSTASY.....	88
I- CHRONOLOGIE DES EFFETS.....	88
I-1- La montée ou "coming on"	
I-2- Le plateau ou phase euphorique	
I-3- La descente ou "coming down"	
II- LES EFFETS RECHERCHÉS.....	88
II-1- Généralités	
II-2- Les effets psychiques ou psychologiques	
II-2-1- Modification de l'état affectif et de la relation interpersonnelle	
II-2-2- Modification de la relation intra-personnelle	
II-2-3- Modification des perceptions	
II-3- Les effets comportementaux ou physiques	
II-4- Les effets sur la fonction sexuelle	

III- EFFETS INDÉSIRABLES OU PHÉNOMÈNES ADVERSES.....	91
III-1- Effets adresses modérés	
III-1-1- Effets adresses objectivés	
III-1-2- Effets subjectifs	
III-2- Le “troisième jour”	
III-3- Effets adresses sévères	
IV- SYNTHÈSE.....	93

TROISIÈME PARTIE

TOXICITÉ CLINIQUE DE L'ECSTASY.....	95
TOXICITÉ AIGUË.....	96
I- LE SYNDROME D'HYPERTHERMIE.....	96
I-1- Généralités	
I-2- Mécanismes	
I-2-1- Thermogenèse centrale	
I-2-2- Thermogenèse périphérique	
I-3- Facteurs favorisants	
I-4- Clinique	
I-4-1- Rhabdomyolyse	
I-4-2- Coagulation intravasculaire disséminée	
I-4-3- Insuffisance rénale	
II- HYPONATRÉMIE.....	102
III- LA TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE.....	103
IV- L'HEPATOTOXICITÉ.....	104
V- LES ACCIDENTS PULMONAIRES.....	105
VI- LES COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES.....	106
VI-1- Troubles anxieux	
VI-2- Dépressions	
VI-3- États dysphoriques	
VI-4- Psychoses	
VII- EFFETS HÉMATOLOGIQUES.....	108
VIII- COMPLICATIONS DIVERSES.....	108
VIII-1- Acidocétose chez les diabétiques insulino-dépendants	
VIII-2- Éruption acnéiforme	
VIII-3- Rétention urinaire aiguë	
VIII-4- Troubles du sommeil	
VIII-5- Bruxisme et trismus	
VIII-6- Élévation du risque tératogène	
IX- ACCIDENTS SOUS L'INFLUENCE D'ECSTASY.....	109
X- SYNTHÈSE.....	111

NEUROTOXICITÉ CHRONIQUE

I- GÉNÉRALITÉS.....	112
II- DÉPLÉTION SÉROTONINERGIQUE.....	113
II-1- Libération des stocks en sérotonine	
II-2- Inhibition de la tryptophane hydroxylase	
II-3- Diminution de l'acide 5 hydroxyindolique acétique	
II-4- Variations de la densité des récepteurs 5-HTA1 post-synaptiques	
III- PHASE NEUROTOXIQUE.....	115
III-1- Variation de paramètres neurobiologiques attestant d'une dégénérescence neuronale	
III-1-1- Diminution des sites de recapture de la sérotonine	
III-1-2- Diminution des autorécepteurs 5-HTA1	
III-1-3- Conclusion	
III-2- Études histologiques	
III-2-1- Distribution des lésions	
III-2-2- Dégénérescence et régénération des neurones sérotoninergiques	
III-3- Mécanismes	
III-4- Études chez l'homme	
III-4-1- Modifications cellulaires in vitro de cellules humaines	
III-4-2- Mesure des concentrations de 5-HIAA dans le LCR	
III-4-3- Études morphologiques par imagerie cérébrale	
III-4-4- Modifications fonctionnelles et comportementales	
III-4-5- Examen anatomopathologique du cerveau post- mortem	
IV- SYNTHÈSE.....	122

ATTEINTES NEUROLOGIQUES AIGUËS.....124

I- INTRODUCTION.....	124
II- OBSERVATION.....	124
III- PATHOLOGIES RENCONTRÉES.....	130
III-1- Convulsions	
III-2- Œdème cérébral	
III-3- Thromboses du sinus veineux cérébral	
III-4- Accidents vasculaires ischémiques	
III-5- Hémorragies intracérébrales et/ou sous-arachnoïdiennes	
III-6- Vascularites	
IV- DISCUSSION.....	133
IV-1- Introduction	
IV-2- Rappels	
IV-2-1- Les hémorragies cérébrales non traumatiques du sujet jeune	
IV-2-2- Le polygone de Willis	
IV-2-3- Histologie des artères cérébrales	

- IV-3- Mécanisme des accidents vasculaires hémorragiques dans les suites d'une exposition à l'ecstasy
 - IV-3-1- Rôle de l'ischémie
 - IV-3-2- Rôle de l'hypertension artérielle
 - IV-3-3- Rôle de la vascularite
 - IV-3-4- Prédispositions individuelles
 - IV-3-4-1- Facteurs de risques cardiovasculaires
 - III-3-4-2- Anévrismes et malformations artérioveineuses
 - IV-3-5- Synthèse
- IV-4 Intérêt de l'angiographie
- IV-5 Imputabilité de la MDMA dans la survenue des accidents neurologiques

CONCLUSION.....144

BIBLIOGRAPHIE.....147

ANNEXES.....158



DÉFINITIONS



AMPHÉTAMINE : Substance entièrement synthétique. C'est un analogue structural de certains neurotransmetteurs. L'amphétamine se présente sous forme de liquide, de poudre ou de comprimé. Elle est généralement absorbée par voie orale ou inhalée et très rarement injectée. C'est une molécule aux propriétés stimulantes.

CATHARSIS : Méthode psychothérapeutique reposant sur la charge émotionnelle liée à l'extériorisation du souvenir d'évènements traumatisants et refoulés.

COCAÏNE : Alcaloïde extrait de la feuille de coca (erythroxyton coca), elle est cultivée principalement en Amérique du sud. Substance psychostimulante, agissant essentiellement au niveau des systèmes dopaminergique et noradrénergique, elle n'engendre pas de dépendance physique, mais peut être responsable d'une très forte dépendance psychique.

DEALER : Fournisseur de drogues.

DEALS : Revendre de la drogue.

DESIGNERS DRUGS : Substances provenant d'une légère modification structurale sur le squelette chimique de base d'une molécule devenue illicite. Substances alors non inscrites sur la liste des stupéfiants, elles peuvent avoir des effets similaires, supérieurs ou parfois très différents des molécules originales.

DIAPHORÈSE : Sueurs abondantes.

DOB : Le 2,5-diméthoxy-bromamphétamine est une substance aux propriétés hallucinogènes cent fois plus puissante que la mescaline.

ÉPHÉDRINE : Alcaloïde de l'éphédra vulgaris, arbrisseau à fleurs jaunes et à baies rouges comestibles, utilisées par la médecine chinoise depuis plus de 5 000 ans. C'est

l'ancêtre commun de toutes les amphétamines.

EMPATHIE : Identification aux pensées ou à l'action d'une autre personne, allant jusqu'à ressentir les sentiments de cette dernière.

FLYERS : Prospectus ou tracts distribués par le biais de magazines ou donnés dans la rue et les bars. Ils informent de l'existence d'une rave partie à une date précise et fournissent le numéro d'une messagerie vocale, d'un site minitel ou d'un site Internet pour connaître au dernier moment la localisation exacte de la manifestation.

GHB : Le gamma hydroxybutyrate est présenté comme de l'ecstasy liquide. Incolore et inodore, il est souvent mélangé à de l'alcool. Cette nouvelle drogue est aussi appelée "la drogue du viol", du fait de nombreux abus sexuels commis sur des femmes sous l'emprise du GHB.

HAPTÈNE : Substance de faible poids moléculaire, incapable à elle seule de susciter la formation d'anticorps, mais pouvant devenir immunogénique et acquérir les propriétés d'un antigène vrai par couplage avec une protéine qui lui sert de support.

KAT : (cathas edulis, célastracées). Arbuste dont les feuilles sont cueillies et consommées fraîches. Elles sont généralement mâchées, mais peuvent être bues en infusion. Les feuilles mâchées induisent des effets stimulants comparables à ceux de l'amphétamine. Le kat entraîne une dépendance psychique et fait l'objet d'une toxicomanie traditionnelle et culturelle en Afrique Orientale (Éthiopie, Somalie) et dans la péninsule arabe. Son principe actif est la cathinone. Isolée et identifiée en 1896, son analogie structurale avec l'adrénaline et les dérivés indoliques fut à l'origine en 1956 des hypothèses sur la pathogénie biochimique des psychoses.

KÉTAMINE : C'est un puissant anesthésiant et son nom commercial est le KÉTALAR. Il est présenté sous forme liquide, puis transformé par chauffage en poudre blanche. Cette poudre est, par la suite, le plus souvent sniffée et rarement injectée. Les utilisateurs lui confèrent des vertus hallucinogènes et stimulantes. Son

risque majeur est la dépression respiratoire dose-dépendante.

LSD : Le diéthylamide de l'acide lysergique est une substance hallucinogène puissante entraînant des modifications sensorielles intenses, provoquant des hallucinations et des délires. Il fut isolé à partir d'un parasite de l'ergot du seigle en 1938 par Albert Hoffmann.

MESCALINE : Alcaloïde du peyotl (cactus mexicain), utilisé depuis trois millénaires par les Indiens dans les rites religieux pour ses propriétés psychoactives (hallucinogènes et euphorisantes). Le peyotl se consomme frais en découpant des morceaux que l'on mâche ou que l'on avale directement. Il se consomme également séché ou en poudre que l'on peut fumer avec du tabac

POPPERS : Le nitrite d'amyle est un vasodilatateur fabriqué à partir de différents dérivés nitrés. Il est sniffé et son effet est quasiment immédiat : brève bouffée vertigineuse et stimulante, sensation d'une vive chaleur interne et sensualité exacerbée. Cet effet aphrodisiaque dure à peu près deux minutes.

PROTOXYDE D'AZOTE : Le "proto" est un gaz analgésique. Il résulte d'un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène. Il est présenté dans des bouteilles médicales de 5 à 20 litres. D'usage hospitalier ou pré-hospitalier, ces bouteilles sont le plus souvent volées. Distribué dans des ballons de baudruche pour faciliter l'inhalation, il entraîne une diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux.

RAVE : Prononcer : "rêve". De l'anglais to rave, "délirer", "s'extasier". Fête où l'on danse sur des musiques électroniques, de préférence dans un site inhabituel.

RAVEUR : Également appelé "teufeur", un raveur est une personne participant à une rave.

N.B: Tous les raveurs ne sont pas consommateurs d'ecstasy.

SOUND SYSTEM : Système autonome permettant une diffusion de la musique : un groupe électrogène, des platines, une table de mixage, des ordinateurs, des enceintes. Par extension, le *sound* ou son, désigne le collectif des musiciens amateurs qui font fonctionner cette discothèque ambulante.

STP : “Serenity, Tranquility and Peace” ou encore D.O.M.

La 2,5-Diméth-Oxy-4-Méthylamphétamine est une substance aux propriétés stimulantes importantes et légèrement hallucinogènes si la dose est supérieure à 5 mg.



ABRÉVIATIONS



MDMA : 3,4 Méthylène-Dioxy-MétAmphétamine.

MDA : 3,4 Méthylène-Dioxy-Amphétamine.

MDEA ou MDE : 3,4 Méthylène-Dioxy-Ethyl-Amphétamine.

BDB : Benzo-Dioxazolyl-Butamine.

MBDB : Méthyl-Benzo-Dioxol-Butanamine.

DOM : 2,5 Di-méthOxy-4-Méthylamphétamine.

DOB : Diméth-Oxy-Bromoamphétamine.

2-CB : 4-bromo-2,5diméthoxyphénéthylamine.

DOET : 2,5 DiméthOxy-4-Ethylamphétamine.

4-MTA : 4-Méthyl-Thio-Amphétamine.

LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique.

DA : Dopamine

Na : Noradrénaline

5-HT : Sérotonine

5-HTP : 5-HydroxyTryptoPhane

5-HIAA : 5-HydroxyIndol Acétique Acid

GABA : Gamma-Amino-Butyrique Acid

MAO : MonoAmine Oxydase

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

COMT : Catéchol-O-Méthyl-Transférase

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

CEID : Comité d'Études et d'Information sur les Drogues

CEFS : Comité Français d'Éducation pour la Santé

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPG / SM : Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IREP : Institut de Recherche en Épidémiologie de la Pharmacodépendance

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie

OCRTIS : Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants

OFDT : Observatoire Français Des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

SINTES : Système d'Information National sur les Toxiques Et les Substances



INTRODUCTION



L'expansion de l'usage des drogues dans les pays industrialisés est associée au mouvement hippie, dans un contexte de rejet de la société de consommation et de doctrine de non-violence liée surtout à l'enlèvement militaire des États Unis au Vietnam. Si les années 70 ont été essentiellement marquées par la consommation de l'héroïne, du cannabis et du LSD, les années 80 voient apparaître la consommation de médicaments détournés de leur usage.

L'utilisation récréative de l'ecstasy inaugure, à la fin des années 80, une nouvelle ère de la toxicomanie. En effet, l'ecstasy a pris énormément d'ampleur ces dernières années, au point de devenir un véritable phénomène de société d'autant qu'on peut la considérer comme une drogue culturelle, au même titre que, par exemple, le LSD dans les années 60.

Depuis son origine, l'homme est en quête de moyens pouvant améliorer son impression de bien-être, d'abord par le biais de substances naturelles et, depuis plus d'un siècle, par la synthèse de molécules chimiques. L'ecstasy ou Méthylène-Dioxy-Méth-Amphétamine ou MDMA est, comme son nom l'indique, apparentée aux amphétamines.

Appelée indifféremment ecstasy, X, E, XTC, Adam..., on la nomme surtout par le logo figurant sur le comprimé, qui est la forme la plus usuelle donnée à la MDMA. Elle peut également se présenter en gélules ou en poudre. Ces substances synthétiques sont de confection assez simple, ne nécessitant pas de grandes compétences techniques et pouvant être produites à proximité des lieux de consommation. Leur prix de revient est très faible.(47-52-135)

Les comprimés sont ingurgités (on dit "gobés") et les effets, qui se font ressentir au bout de 45 minutes, durent environ de 6 à 8 heures. Leurs formes, leurs motifs ainsi que leurs couleurs sont le fruit de graphistes et de designers.

Au fil des années, l'interdiction de la MDMA a engendré l'apparition d'analogues structuraux, appelés designers drugs, dont la composition chimique est légèrement différente (MDA, MDE, MDEA, 2-CB, DOB, MBDB...). Ainsi apparaissent de nouvelles molécules, aux effets similaires, supérieurs ou parfois très différents des molécules originales. **(19)**

Les capacités de la MDMA à lever les inhibitions lui confèrent initialement le surnom de "Pilule de l'amour" ou "love drug". Actuellement, elle reste appréciée pour ses propriétés psychostimulantes et empathiques. Elle permet, entre autres, aux ravers de dépasser les limites de leurs capacités physiques. Longtemps considérée comme une drogue inoffensive ou "SAFE DRUG", l'ecstasy fait malheureusement régulièrement parler d'elle par des décès ou des intoxications sévères qu'elle engendre souvent après une simple prise.

En France, l'ecstasy apparaît en 1985 dans des milieux restreints et confidentiels (intellectuels, personnalités du show-business et artistes). Après 1989, la consommation quitte la marginalité avec l'émergence du mouvement Techno pour devenir un phénomène de masse. Elle touche essentiellement les jeunes de 18 à 25 ans, citadins et banlieusards, de toutes classes sociales. Sa consommation est essentiellement récréative.**(98)**

La "rave culture" se veut une culture de danse et de fête, une culture avec ses propres références, sa musique, sa mode et ses lieux. Les lieux de rassemblement, souvent insolites (usines, entrepôts désaffectés, clairières, grottes...), sont le plus souvent tenus secrets jusqu'au dernier moment. Pour s'y rendre, les ravers disposent d'un réseau d'informations bien structuré (Internet, flyers...). Rappelons qu'il existe deux grands rassemblements annuels en France: les week-ends du 1er mai et du 15 août réunissant chacun près de 25 000 participants en 2001.

L'ecstasy, drogue actuellement hyper-médiatisée, est sujette à de nombreuses controverses. Ses adeptes lui confèrent toujours une image d'innocuité alors que ses

opposants l'assimilent à un nouveau fléau. Récemment encore, elle fut sous les feux des projecteurs à l'occasion du projet de réglementation des raves parties.

Nous allons tenter, dans ce travail, de faire le point sur les dangers de l'ecstasy. Dans un premier temps nous présenterons cette drogue, son histoire, ses contextes d'usage, sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique. Puis, nous nous arrêterons plus longuement sur sa toxicité et en particulier sur sa toxicité neurologique. Nous tenterons de faire une synthèse des dernières recherches pouvant expliquer la survenue d'une hémorragie cérébrale suite à l'ingestion d'un simple comprimé d'ecstasy, manifestation toxique aiguë grave illustrée par un cas clinique.

PREMIÈRE

PARTIE

HISTORIQUE

La MDMA ou la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, plus communément appelée ecstasy, est un produit de recherche pharmaceutique.

Cette molécule fut synthétisée en 1912 à partir de la méthylènedioxyamphétamine ou MDA, puis brevetée en 1914 par les laboratoires MERCK (**annexe 1**). Ce groupe pharmaceutique allemand avait engagé des recherches dans un but militaire : il s'agissait de potentialiser certains effets des amphétamines, comme celui de coupe-faim ou de lutte contre le sommeil. Mais, doté d'effets secondaires psychoactifs "curieux" et de peu d'intérêts thérapeutiques, le produit ne fut jamais commercialisé et quelque peu oublié.(10-76)

Il réapparaîtra en 1953, aux USA, alors en pleine guerre froide et impliqués dans la guerre de Corée. Le centre médical de l'armée de terre travaillait alors à la mise au point d'un sérum de vérité et d'un stimulant pouvant permettre à ses G.I. de se tenir éveillés plus longtemps. (4)

Dans les années 60, Alexander SHULGIN, employé par la compagnie pharmaceutique DOW CHEMICAL, sous la tutelle du gouvernement américain, resynthétisa un certain nombre de molécules. C'est avec sa femme Ann, que ce chimiste d'une université californienne, spécialiste des psychodysléptiques, testera la plupart des produits de sa composition, soit près de 180, dont la MDMA. Ainsi, Shulgin considérait la MDMA comme la "pénicilline de l'âme" et croyait avoir trouvé la molécule idéale avec l'ecstasy. Ses premiers travaux précisèrent les effets comportementaux de la molécule : (19-115)

- sentiment d'empathie
- facilitation de la communication
- amplification sensorielle
- augmentation de l'estime de soi.

Il la proposera alors à des psychothérapeutes au début des années 70, comme adjuvant aux psychothérapies, puisqu'elle facilite les élaborations, l'introspection et l'obtention d'un effet de catharsis. (45) De plus, Shulgin affirmait qu'elle permettait de limiter la consommation de psychotropes. Au cours des séances de psychothérapie, la MDMA était habituellement ingérée à des doses variant de 50 à 200 mg. Le succès de la molécule fut important et ses utilisations diverses, allant de la thérapie de couple à la dépression, en passant par le traitement de l'alcoolisme et des troubles sensoriels chez les personnes âgées. (47-54)

Pour ses pratiques expérimentales, Shulgin fut poliment remercié par sa compagnie et se vit retirer sa licence gouvernementale. Alexander Shulgin reste à ce jour le "gourou" officiel de l'ecstasy. (115)



Alexander Shulgin et sa femme Ann

C'est en 1968 que les "hippies" de la Côte ouest des États-Unis la découvrent et l'adoptent. Son usage reste cependant confidentiel. Rappelons que 1968 correspond à l'âge d'or du LSD. (10)

L'expansion réelle de l'ecstasy commence à la fin des années 70, quand elle pénètre, sous le pseudonyme d'ADAM, la scène musicale new-yorkaise et les milieux

noctambules, en particulier artistiques, homosexuels et ceux du show-biz. Substitut légal du LSD interdit dès 1968, elle jouit également d'un énorme succès dans les campus universitaires au début des années 80. Elle touche surtout des adultes jeunes d'un niveau social élevé, du golden boy au jeune cadre ("yuppies"), sur l'idée qu'elle augmente les performances mentales et sexuelles. A cette époque une étude menée au sein de l'université de médecine de Stanford rapporte que sur 369 étudiants interrogés, 39 % déclaraient avoir consommé au moins une fois de l'ecstasy.(101)

L'importance de son usage s'explique alors par:

- une répression inexistante
- une image sécuritaire (puisque des thérapeutes l'utilisent)
- l'attribution de certains pouvoirs (comme sérum de vérité ou aphrodisiaque).

Ce phénomène pousse le Congrès américain à voter une loi permettant à la Drugs Enforcement Administration (DEA) de prohiber la MDMA le 1er juillet 1985, donc d'interdire sa fabrication, sa vente, sa détention et son usage. La DEA classe ainsi l'ecstasy dans le tableau I du CSA (Controlled Substance Act), catégorie la plus restrictive, réservée aux drogues dangereuses sans indication thérapeutique reconnue, comme l'héroïne et le LSD (**annexe: 2**). (105)

Cette décision est argumentée par :

- l'augmentation inquiétante de son usage récréatif
- la prise de conscience de ses propriétés stupéfiantes
- l'analogie avec la MDA, métabolite déméthylé de la MDMA, déjà interdite puisqu'elle a donné lieu à l'observation de dommages neurologiques chez l'animal.

Néanmoins, un mouvement contestataire, composé de psychiatres, d'artistes et d'hommes d'affaires arrive par le biais de pétitions et d'un grand débat médiatique à faire réintroduire ce produit sous couverture médicale en septembre 1987. Cependant, la preuve qu'elle provoque chez le singe de graves atteintes du système sérotoninergique conduit la DEA, en avril 1988, à la classer définitivement parmi les

stupéfiants. Ce nouvel interdit engendrera finalement, avec l'aide du débat national suscité, une véritable explosion de la consommation d'ecstasy au sein de la population américaine.(19-115)

En Europe, l'ecstasy débarque en 1985, sur les plages d'Ibiza aux Baléares, sous le pseudonyme de "XTC Island", avec la naissance de la "house music", qui comme la MDMA, se diffuse très rapidement au sein de la jeunesse anglaise, puis aux quatre coins de la planète. 1988 reste l'année du "summer of love", l'été de l'amour. C'est l'explosion de l'ecstasy, indissociable de celle de la musique techno, qui rythme les soirées raves. Ce mouvement se représente par le fameux logo au sourire "smiley", figuration de la joie extasiée. (10)



En France la MDMA est inscrite au tableau des stupéfiants depuis l'arrêté du 09/07/86, inscrit au Journal Officiel du 26/07/86, au même titre que d'autres substances proches des dérivés des phényléthylamines: MDA, DOM, MDEA...(19)

EPIDEMIOLOGIE

I INTRODUCTION.

En 1997, d'après l'INSERM 5 millions de Britanniques prétendaient avoir déjà consommé de l'ecstasy au moins une fois dans leur vie et 500 000 d'entre eux avouaient en prendre tous les week-ends. (70)

L'ecstasy est arrivée en France aux alentours de 1985. Elle fut présentée initialement comme un stimulant légèrement aphrodisiaque. En quelques années, elle est passée d'une consommation limitée aux milieux branchés parisiens à une diffusion plus ample auprès d'un jeune public étroitement lié à l'émergence du mouvement techno. Depuis six ans, les pouvoirs publics étudient ce phénomène, afin de mieux évaluer son retentissement, d'en comprendre les contextes et les modalités d'usage et de décrire le mode de vie des usagers.

II ÉTUDES QUANTITATIVES

II-1 Prévalence

Les premières enquêtes ont débuté en 1995 et se sont attachées à évaluer l'ampleur de la consommation de manière quantitative. Elles portaient sur des données recueillies auprès des institutions répressives, sanitaires et sociales et de la population générale.

Ainsi, en 1995, une enquête réalisée par le CFES (Comité Français d'Éducation pour la Santé) a permis d'évaluer, sur un échantillon de 2000 personnes entre 18 et 75 ans, une prévalence de consommation d'ecstasy et d'amphétamine de : (99)

- 0,7 % au cours de la vie
- 0,3 % au cours de l'année précédente.

Ces résultats sont peu représentatifs, puisque l'ecstasy concerne, on le sait, une population jeune, population mieux représentée par une étude réalisée en 1996 dans un centre de sélection par le service de santé de l'armée. Cette enquête, menée sur un échantillon de 2700 appelés, a permis de mesurer une prévalence chez les moins de 23 ans : **(32)**

- 3,9 % prétendaient avoir essayé l'ecstasy au moins une fois
- 1,2 % prétendaient en consommer de façon régulière.

Ces résultats sont à prendre avec beaucoup de circonspection, puisque l'interrogatoire se déroulait lors de la "période des 3 jours" où certains dissimulaient leur consommation et d'autres s'en inventaient une pour tenter de se faire réformer. De plus, ce travail ne concernait que la frange masculine de la population.

Plus récemment, en 2000, l'étude ESCAPAD interroge 14 000 jeunes scolarisés entre 17 et 19 ans. Il en ressort que : **(7)**

- 3,4 % des garçons
- 1,8 % des filles ont déjà consommé au moins une fois de l'ecstasy.

II-2 Mortalité

En octobre 2001, la littérature médicale rapportait 87 décès liés à la prise d'ecstasy. Pour certains, la consommation de MDMA était seulement présumée du fait de l'absence de dosage toxicologique. Pour d'autres, la MDMA était associée à d'autres substances psychotropes telles la MDA, la MBDB, la cocaïne, l'héroïne...pouvant être, à elles seules, létales.**(72)**

Sur les 87 décès, on dénombre:

- 30 syndromes d'hyperthermie
- 8 complications cardiovasculaires
- 4 insuffissances hépato-cellulaires
- 9 complications neurologiques

- 14 décès secondaires à des conduites à risques ou à des suicides
- 22 cas de causes inconnues de par le manque d'informations.

En 1996, le taux de mortalité chez les usagers d'ecstasy était estimé approximativement entre 0,005 et 0,01 %.(94) Le nombre total de décès rapportés (87 cas) peut paraître infime en regard du nombre de consommateurs. Tous les décès liés à la prise d'ecstasy ne font pas l'objet de publication et il existe de nombreux autres cas non diagnostiqués, par méconnaissance de la consommation ou des complications liées à la prise d'ecstasy. Il est donc impossible d'estimer l'incidence précise des intoxications sévères ou des décès liés à la prise d'ecstasy.(72)

Par ailleurs, il n'existe pas de dose toxique ou de dose létale pour l'ecstasy. Comme nous le verrons par la suite, la concentration plasmatique moyenne de la MDMA chez un usager après la prise d'un comprimé se situe entre 0,1 et 0,25 mg/l. De nombreux cas d'intoxications sévères ou de décès révèlent des taux compris entre 0,5 et 10 mg/l, soit un taux 40 fois supérieur aux taux usuels. D'autres observations du même type retrouvent des taux entre 0,11 et 0,55 mg/l. Ainsi, la sévérité des complications n'est pas seulement liée aux concentrations plasmatiques rencontrées, mais est tributaire d'autres facteurs.(72) L'absence de parallélisme entre le taux plasmatique et la clinique rencontrée est également illustrée par le cas d'un homme ayant ingéré 42 comprimés d'ecstasy. La concentration sanguine en M.D.M.A mesurée à 7,72 mg/l s'accompagnait alors d'une symptomatologie pauvre, se limitant à une tachycardie associée à une hypertension artérielle modérée.(62)

III ÉTUDES QUALITATIVES OU ETHNOGRAPHIQUES

Deux enquêtes financées par l'OFDT, l'une réalisée par l'Institut de Recherche en Epidémiologie de la Pharmacodépendance (IREP) en novembre 1997 et l'autre par le Comité d'Etude et d'Information sur la Drogue (CEID) en février 1998, apportent un certain nombre d'informations, même si elles sont peu représentatives de par leur faible échantillonnage (163 et 134 observations) et leur recrutement.(29-68-98)

III-1 Description de la population

- 67 % sont des hommes
- l'âge des sujets va de 18 à 48 ans pour un âge moyen de 26 ans
- 70 % sont célibataires
- 96 % sont français
- 83 % ont un domicile fixe
- 65 % sont, au minimum, bacheliers
- 45 % sont salariés
- 22 % sont libéraux
- 22 % sont étudiants
- 11 % bénéficient du RMI

III-2 Le contexte d'usage

98 % des usagers ont fait leur première expérience avec l'ecstasy en groupe et en dehors d'une rave partie pour 75 % d'entre eux.

Les lieux de la première prise sont :

- fête privée : 40 %
- rave partie : 25 %
- discothèque : 16 %
- concert : 5 %
- bar : 4 %
- divers : 10 % (plage, mariage, voyage, repas...)

Toutefois ces résultats sont nuancés par l'étude ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'appel de préparation à la Défense) réalisée en 2000 concernant 14 000 jeunes. Celle-ci montre en effet que la participation à une rave partie augmente fortement l'expérimentation de substances psychotropes. (7)

Tableau n° 1 : Fréquentation des fêtes techno et expérimentation ou consommation de produits psychoactifs illicites, population scolaire de 17 à 19 ans.

	aucune fête		une fête		deux fêtes ou plus	
	vie	année	vie	année	vie	année
cannabis	45,4 %	39,8 %	62,3 %	55,4 %	60,5 %	54,5 %
médicaments	15,1 %	11,0 %	18,5 %	14,4 %	17,6 %	14,5 %
champignons	2,3 %	1,4 %	7,2 %	4,8 %	12,9 %	9,4 %
poppers	2,2 %	1,2 %	4,9 %	3,4 %	8,5 %	6,4 %
produits à inhaler	3,7 %	1,3 %	7,9 %	2,9 %	8,6 %	3,5 %
ecstasy	0,8 %	0,4 %	4,0 %	3,1 %	11,5 %	9,4 %
amphétamines	0,6 %	0,2 %	1,7 %	1,1 %	5,2 %	4,2 %
cocaïne	0,6 %	0,2 %	1,8 %	1,4 %	4,5 %	3,5 %
LSD	0,6 %	0,3 %	2,5 %	2,0 %	6,5 %	5,0 %

La première prise s'effectue souvent sous l'impulsion d'un groupe de pairs fait d'amis ou de connaissances, lors de fêtes privées. L'initiation est presque toujours facilitée par un proche qui assure un rôle de suivi, d'accompagnement et de réassurance au cas où l'expérience deviendrait difficile. Souvent, il s'agit d'un petit cadeau. Le contexte festif et l'exemple amènent le sujet à consommer une première fois, le caractère "positif" de l'expérience le conduisant éventuellement à la renouveler.

(98)

III-3 Les motivations de la consommation (45-98-100)

Les motivations recensées recouvrent plusieurs thèmes:

- le plaisir : s'amuser entre amis dans différents lieux
- l'aventure : expérimenter de nouvelles émotions, s'évader, se libérer
- la recherche de sensations : sensations corporelles, sentiment d'invincibilité, enlèvement de toute inhibition, l'apaisement
- une dynamique : la stimulation, la danse...

III-4 Image du produit chez le consommateur. (70)

La dangerosité du produit est connue par 81 % des usagers, ce qui témoigne de la prise de conscience des risques encourus. Beaucoup connaissent des gens qui sont restés “perchés”, et attribuent ces situations à une prise trop fréquente ou trop importante d’ecstasy, ou encore à l’association avec d’autres produits.

Parce que son administration ne nécessite pas d’injection intraveineuse, sa consommation apparaît sans danger. De plus, la galénique la plus fréquente est le comprimé, ce qui rassure faussement le consommateur, du fait de son analogie avec les médicaments. Avaler un comprimé est un geste banal en soit...

IV LES LIEUX DE CONSOMMATION (94-98)

IV-1 Les raves parties

Elles correspondent à des rassemblements plus ou moins importants autour de la musique techno, pendant au moins une nuit. Le plus souvent, elles sont clandestines et privilégient des endroits insolites comme une carrière, un cirque naturel, une clairière, une usine désaffectée, un chantier en construction.... Pour éviter toute intervention policière, le site est gardé secret par les organisateurs jusqu’au dernier moment. Seule la date est connue d’avance, ainsi qu’une orientation géographique, afin de permettre aux participants de se rapprocher. Ces informations sont distillées par le biais de flyers (cartons d’invitation), de la presse spécialisée, des stations FM et bien sûr par le bouche à oreille. Le jour J, c’est par l’intermédiaire des nouvelles technologies (Internet, minitel et messagerie vocale), que les raveurs prennent connaissance du lieu exact et se mobilisent pour un véritable jeu de piste. Il faut savoir qu’une fois lancées les festivités sont peu souvent interrompues, par les pouvoirs publics, devant la crainte de tout débordement et des mouvements de foules que cela pourrait occasionner.

Les raves se sont développées à partir des années 90 et furent parfois réprimées. Depuis quelques années, elles tendent à sortir de la clandestinité, avec

l'appui de certains médias et sponsors. Autorisées, les raves deviennent donc commerciales, avec des structures plus adaptées aux grands rassemblements (sécurité, transports, prévention...). Les plus connues sont la Love Parade, Borèalis à Montpellier, D.mention à Rungis...

Ces raves dites commerciales ne plaisent pas aux initiés, qui revendiquent une certaine liberté et ne supportent aucune tutelle. De là, sont apparus les Technivals et les free parties.

IV-2 Les technivals et free parties

Les technivals et les free parties sont organisés par des groupes en rupture vis-à-vis des raves parties institutionnalisées et commerciales. On les retrouve souvent à proximité des raves pour contester leur caractère officiel et commercial. Ce fut le cas notamment à Montpellier en 1998 où le technival "fuck Borèalis" côtoyait la rave partie Borèalis.

D'accès libre et gratuit, ces événements peuvent durer de 2 jours à une semaine. Ils sont animés par des sound systems, qui sont des dispositifs mobiles, de taille et de puissance variables. Ce matériel permet l'organisation d'événements et la diffusion de musique en plein air, en toute autonomie grâce à l'emploi de groupes électrogènes. Chaque sound système est spécialisé dans un courant musical particulier. Les technivals et les free parties ont pris naissance en Grande Bretagne, avec l'apparition des "Spiral Tribe", tribu anglaise à l'origine de la première free partie. En France, de nombreuses tribus se sont formées sur ce même modèle. Les plus grandes se nomment Nomads, Technocrates, Psychiatriks. Elles sont composées de plusieurs dizaines d'individus, plus ou moins marginaux, vivant sur un mode communautaire. Leurs ressources financières proviennent essentiellement des recettes des débits de boissons et de restauration sur les lieux de fête et dans une moindre mesure, du deal.

La fréquentation de ces rassemblements peut aller de quelques centaines à plus de 20 000 personnes. Les technivals ont une dimension nationale, alors que les free parties sont plutôt régionales.

IV-3 Les clubs et les discothèques

La consommation d'ecstasy a dépassé le cadre des raves et des tecknivals, et l'on constate actuellement sa présence dans les clubs et discothèques. Cela concerne surtout une population de lycéens, d'étudiants et d'adultes engagés dans la vie active pour lesquels le week-end est attendu. L'ecstasy est présent dans ce type de soirée; elle se "gobe" généralement avant d'y pénétrer et est prise afin de faciliter la convivialité et la sensualité.

IV-4 Les festivals de musique

On remarque, depuis quelques années, que des rave parties se greffent sur plusieurs festivals (rock, jazz...) et qu'une soirée est souvent consacrée à la musique techno, drainant ainsi ses disciples tout en profitant de l'organisation et des structures.

IV-5 Les afters

Elles permettent de prolonger la fête au petit matin, après la fermeture des bars de nuit ou des discothèques. Elles sont organisées en privé ou par des discothèques qui n'ouvrent que le jour à cet effet. L'after est recherchée par ceux qui sont encore sous l'effet stimulant de l'ecstasy et qui ne peuvent ou ne veulent pas aller se coucher. L'after est également appréciée par les usagers sujets au "down" ou à la descente. La descente fait suite aux effets euphorisants de l'ecstasy, est mêlée d'angoisse et de tristesse. Il est donc nécessaire au consommateur de continuer la fête, de se sentir entouré. Parallèlement, certains ont recours à d'autres substances, afin d'atténuer les effets de cette descente (psychotropes, alcool, héroïne, cannabis...).

IV-6 La consommation privée

La consommation d'ecstasy est loin de se limiter aux contextes suscités et a tendance à se diffuser dans des soirées privées entre amis, où ont lieu le plus souvent les initiations aux produits comme l'ecstasy, la cocaïne ou l'héroïne, ainsi que leur approvisionnement. Il existe également une consommation solitaire de l'ecstasy ou en

couple, encore marginale. La recherche de convivialité ou d'intimité est ici prédominante. (4)

V ÉVALUATION DE LA CONSOMMATION

En mars 2000, le dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles drogues) a publié une enquête portant sur la consommation de 23 produits psychoactifs, dont l'ecstasy. Pour mieux cerner les tendances, le dispositif a défini deux espaces de consommation:(100)

- l'espace urbain, caractérisé par une population dite à problèmes et régulièrement en contact avec des structures de soins et d'accueil de bas seuil.

- l'espace festif, caractérisé par une population fréquentant des lieux où est diffusée de la musique techno ainsi que des établissements de nuit.

Pour chacun de ces espaces, l'étude a créé une échelle de diffusion, où l'on peut discerner quatre phases permettant de mieux situer l'évolution de la consommation :

- la phase d'expérimentation concerne quelques cercles d'initiés ou de curieux.

- la phase de diffusion de l'expérimentation et de la consommation qui s'effectue sur trois modalités :

- => générationnelle : touche plusieurs tranches d'âges

- => socioculturelle : touche plusieurs catégories socioculturelles

- => géographique : Paris, province, frontières, campagne...

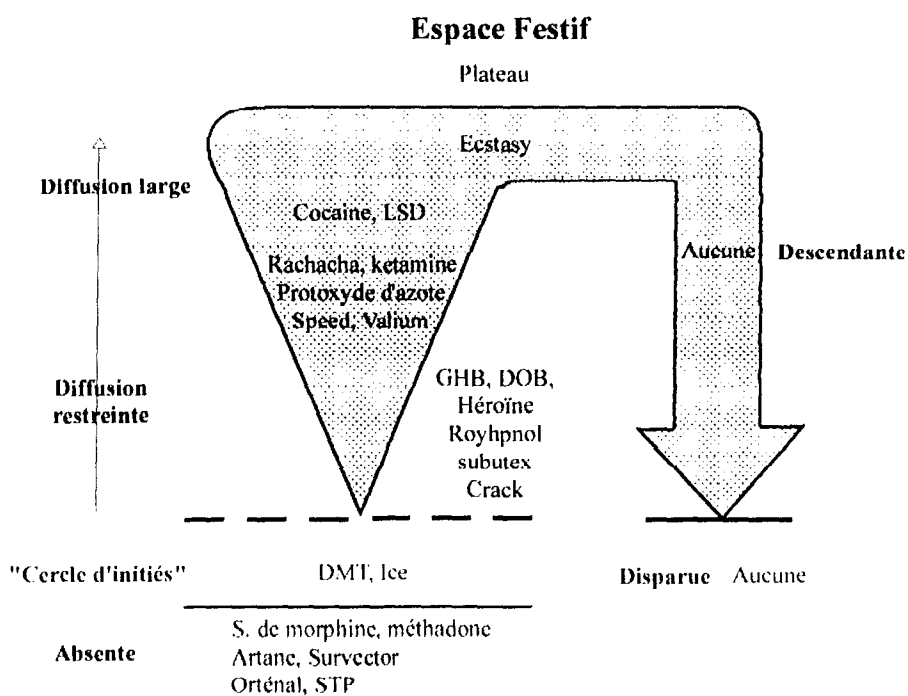
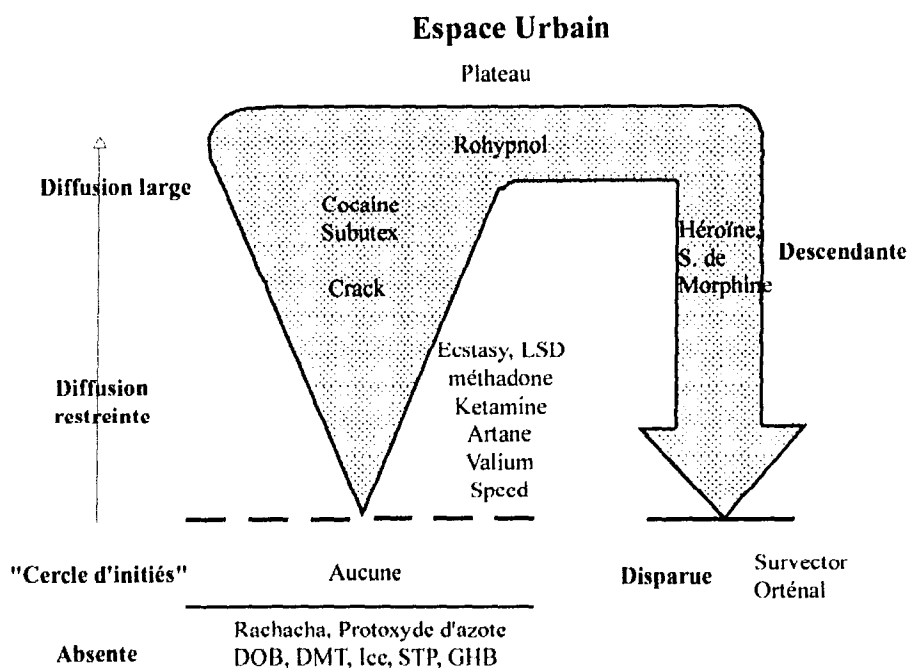
Rq: On qualifie de restreinte une diffusion qui s'effectue sur une seule modalité et de large lorsqu'elle suit différentes modalités.

- la phase dite de plateau témoigne d'un équilibre de la diffusion, donc de la consommation.

- la phase de descente s'explique par une diminution d'une ou plusieurs modalités de diffusion.

Cette méthode d'analyse a permis ainsi de situer les 23 substances surveillées et positionne chacune d'elles sur l'échelle de diffusion en milieu urbain et festif.

Tableau n° 2 : Répartition des produits surveillés selon leur phase de diffusion. (100)



Ainsi, on s'aperçoit que l'ecstasy n'est encore qu'en phase de diffusion restreinte au niveau de l'espace urbain, alors qu'elle a déjà atteint la phase dite de plateau dans les espaces festifs. L'étude TREND nous permet également de remarquer

que l'espace urbain est encore dominé par les opiacés et dans une moindre mesure par les stimulants (cocaïne, crack), alors que l'espace festif est dominé par les stimulants (ecstasy, amphétamines, cocaïne) et les hallucinogènes. Seule la cocaïne se trouve en phase de diffusion large dans les deux espaces. C'est une tendance récente, sachant qu'il y a quelques années, seuls les opiacés dominaient. (100)

VI ÉVOLUTION DES CONSOMMATIONS (98)

Une classification récente a été établie et regroupe les sujets selon leur vécu.

On définit alors :

les consommateurs épisodiques :

-leur consommation d'ecstasy est expérimentale, limitée en quantité, en fréquence et en nombre d'épisodes. Ils se méfient généralement des drogues.

les consommateurs avertis :

-leur consommation est associée à un certain contexte où l'usage devient obligé (rave, technival). Elle s'étend sur de longues périodes (vacances) et tend vers d'autres produits, le LSD notamment.

les consommateurs malheureux :

-leur consommation est intensive, quotidienne, presque toujours associée à d'autres produits. Elle concerne généralement des personnes ayant déjà été sujettes à une dépendance pour un ou plusieurs produits (alcool ...)

Il faut savoir que l'usage de ce type de produits est un passage qui peut durer quelques mois ou quelques années. Si, chaque jour, de nouveaux consommateurs "entrent dans la danse", chaque jour, d'autres en sortent.

VII LES CONSOMMATIONS ASSOCIÉES

VII-1 Les chiffres

L'ecstasy s'inscrit dans un schéma de consommation associant de multiples produits. La polyconsommation simultanée ou successive de substances psychoactives

est un phénomène massif constaté. Ainsi les usagers d'ecstasy ont aussi consommé au moins une fois au cours de leur vie :

Tableau n° 3 : Consommations associées à l'ecstasy.

DROGUES	déjà essayée %	consommation régulière %	consommation actuelle %
marijuana	99	40	77
amphétamines	83	9	47
hallucinogènes	84	6	38
amyl-nitrates	75	7	28
cocaïne	77	-	26
barbituriques	52	-	11
tranquillisants	51	-	5
héroïne	16	-	5
autres opiacés	31	-	3
inhalent (colle, pétrole...)	4	-	-

VII-2 Les effets recherchés

La polyconsommation se définit comme l'usage combiné de substances, dans un but de modifier les effets des substances déjà consommées. Cet usage peut être concomitant ou différé dans le temps.

L'étude TREND a recensé plus de 40 associations de substances psychoactives, permettant de définir 4 catégories selon les effets recherchés. **(100)**

VII-2-1 Majoration des effets "positifs"

VII-2-1-1 Potentialisation des effets

Elle consiste à tirer un maximum des effets de manière qualitative et non quantitative (cocaïne et amphétamine). Certains associent le LSD à l'ecstasy, pour ses

capacités à modifier l'état de conscience et les perceptions, effets peu présents "sous ecstasy". Cette association permet, par une action synergique, d'intensifier les effets de chacune des deux drogues. Elle porte le nom de "Candyflipping" ou "XL". (116)

VII-2-1-2 Accélération et amplification de la montée

En associant simultanément le protoxyde d'azote à l'ecstasy, l'émergence des effets de la MDMA est accélérée dans un délai plus court que si elle était consommée seule. L'effet est quantitatif.

VII-2-2 Équilibrage des effets

Les effets se corrigent mutuellement, ce qui permet aux consommateurs de s'adapter aux contextes ou à leur désir d'expérimentation d'états différents. Le plus souvent, l'ecstasy est utilisée lors de la descente sous LSD, descente qui peut être difficile avec notamment angoisses et idées suicidaires. Il semble que ces effets soient grandement atténués par l'ecstasy.

VII-2-3 Maîtrise des effets négatifs

Le but est alors de ne garder que les effets positifs d'une substance, surtout lors de la descente (cannabis, alcool, héroïne, anxiolytiques, kétamine.)

VII-2-4 Substitution d'un produit et prolongement des effets

Un produit peut faire défaut par son indisponibilité ou par la modification de sa perception. L'épuisement des effets de l'ecstasy peut être compensé ainsi par les amphétamines ou la cocaïne.

VIII PRIX

Lors de son apparition, les difficultés d'approvisionnement favorisaient un prix relativement élevé : 45 euros environ (300 F). Actuellement, le comprimé se

marchande entre 7 et 15 euros en France et à 3 euros aux Pays-Bas. La poudre se négocie entre 38 et 53 euros le gramme. (100)

Le coût de fabrication d'un comprimé est d'environ quinze centimes euro ou un franc.

IX CONCLUSION

L'ecstasy est actuellement la drogue emblématique d'une nouvelle génération : La X-génération. Elle est associée à plusieurs mouvements culturels, dont le plus représentatif semble être le mouvement techno. Il s'agit donc d'une population jeune, en majorité masculine, d'un bon niveau social, sans antécédents judiciaires et sous bonne protection sociale. Ces jeunes ont pour la plupart déjà expérimenté d'autres drogues, en particulier le cannabis. Leur consommation semble modérée et s'inscrit le plus souvent dans un contexte festif.

Il existe néanmoins un élargissement de la consommation d'ecstasy à tous les milieux sociaux, la population concernée devenant de plus en plus hétérogène. On y trouve des lycéens, des ouvriers, des étudiants, des marginaux...

Le plus souvent, il s'agit d'une initiation collective par des pairs, en dehors des raves parties, même si les amateurs de techno ont une forte propension à expérimenter et à consommer des substances psychoactives, et notamment des stimulants, au cours des soirées raves.

Les derniers travaux montrent l'émergence d'une polyconsommation de produits psychoactifs, témoignant donc que l'ecstasy est rarement consommée de façon exclusive et isolée. Cette polyconsommation est motivée soit pour accentuer les effets de l'ecstasy, soit pour prolonger la fête, soit encore, et le plus souvent, pour atténuer les effets ressentis lors de la descente.

CLASSIFICATION

L'ecstasy appartient à la classe des phényléthylamines. Cette famille comprend un grand nombre de composés, dont certaines substances naturelles comme la mescaline, l'éphédrine, la myristicine et la cathinone, ainsi que des substances synthétiques plus connues comme l'amphétamine, la MDMA, la MDA ou encore la MDEA .(94)

La structure chimique de la molécule de phényléthylamine s'apparente aux neuromédiateurs catécholaminergiques (dopamine, noradrénaline...) et à celle de plusieurs alcaloïdes végétaux. Ses origines remontent à plus de 3000 ans avec l'utilisation de la mescaline, alcaloïde du peyotl (cactus mexicain) connu par les Indiens d'Amérique Latine pour ses vertus psychoactives, (hallucinogènes et euphorisantes) lors des cérémonies religieuses. On retiendra également l'éphédrine, principe actif isolé de l'éphédra, plante orientale utilisée au XIX ième siècle dans le traitement des maladies asthmatiques et spasmodiques.

Le chef de file des phényléthylamines est l'amphétamine, appelée SPEED pour ses propriétés stimulantes. Son emploi dans les milieux artistiques et sportifs est courant depuis une quarantaine d'années, et malheureusement bien illustré en 1967 par la mort du coureur cycliste britannique Tom Simpson, en pleine ascension du Mont Ventoux, pendant le Tour de France. On retiendra également que dans les années 50, près de 2.5 % des Japonais reconnaissent consommer régulièrement ces stimulants alors en vente libre. En France, sa consommation s'avérait restreinte et plus ou moins contrôlée ses vingt dernières années, avec une population ciblée telle que celle des patients suivant une cure d'amaigrissement ou celle des étudiants préparant leurs examens. Certains noms commerciaux sont bien connus : ORDINATOR®, PONDERAL®, ANOREX®...(52) Actuellement, ils sont tous retirés du marché.

I CLASSIFICATIONS SCIENTIFIQUES

Depuis plus d'un siècle, les scientifiques se sont attachés à classer les différentes substances psychotropes. La plupart de ces classifications s'appuient sur des données pharmacologiques. L'ecstasy, dotée de propriétés psychoanaleptiques et psychodysleptiques de par son apparenté avec les amphétamines et la mescaline, rend sa classification délicate et controversée.(28)

I-1 Classification de Louis LEWIN (81)

Cette classification est ancienne, et concerne uniquement des substances d'origines végétales. Elle date de 1924 et est extraite de PHANTASTICA, célèbre livre de L. LEWIN. Ce pharmacologue allemand [1850-1929] s'attacha à distinguer cinq groupes, définis en fonction de leurs effets prédominants : Excitantia, Inébriantia, Hypnotica, Euphorica et Phantastica.

Tableau n° 4 : Classification de Louis LEWIN.

<u>EUPHORICA</u> (euphorisants et calmants de l'activité psychique)	<u>PHANTASTICA</u> (agents hallucinogènes)	<u>INEBRIANTIA</u> (substances enivrantes)	<u>HYPNOTICA</u> (agents du sommeil)	<u>EXCITANTIA</u> (stimulants psychiques)
- opium, morphine - codéine, héroïne - coca, cocaïne	- mescaline, peyotl - chanvre indien cannabis, marijuana - acide lysergique, LSD - champignons hallucinogènes, muscinol - anticholinergiques (datura, belladone)	- alcool - éther et solvants - protoxyde d'azote - benzène - chloroforme	- barbituriques - tranquillisants, chloral - paraldéhydes - bromure de potassium - kawa-kawa	- café (caféine) - thé, cacao, maté - camphre - bétel, kat, - tabac (nicotine) - arsenic, mercure - noix de kola

L'auteur répertoriait les substances hallucinogènes dans le groupe des Phantastica, où l'on pouvait trouver la mescaline analogue structurale de la MDMA. Les substances hallucinogènes se définissaient alors comme étant capables d'engendrer des troubles de la perception, aussi bien visuelle qu'auditive. On s'aperçoit également que la MDMA, de structure chimique proche de la cathinone issue du Khat, aurait légitimement sa place dans un autre groupe défini par LEWIN, celui des Excitantia. En effet, les Excitantia intègrent toutes les substances stimulantes psychiques capables de procurer, sans altération de la conscience, un état de stimulation cérébrale.

II-2 Classification de DELAY et DENIKER (135)

C'est en 1957 et en 1961 au cours des 2ème et 3ème Congrès International de Psychiatrie qu'une nouvelle classification, englobant les substances végétales et synthétiques, apparaît. Celle-ci place les dérivés amphictyoniques dans la classe des psychoanaleptiques ou excitants, pouvant stimuler aussi bien l'activité psychique que physique. La MDMA peut être également cataloguée dans une autre classe, celle des psychodysleptiques, du fait de sa ressemblance structurale avec la mescaline.

Les auteurs définissaient les psychodysleptiques comme "substances perturbant l'activité mentale, engendrant une déviation délirante du jugement avec distorsion dans l'appréciation des valeurs de réalité, générant des hallucinations ou des illusions, des états oniriques ou oniroïdes, des états de confusion ou de dépersonnalisation". (135)

Tableau n° 5 : Classification des psychotropes selon DELAY et DENIKER.

PSYCHOLEPTIQUES (Sédatifs: ralentissent l'activité psychique)	PSYCHOANALEPTIQUES (Excitants: stimulent l'activité psychique)	PSYCHODYSLEPTIQUES (perturbateurs du psychisme)
<i>agissant sur la vigilance ou "nooleptique"</i>		
1. Hypnotiques Barbituriques, Chloral Non barbituriques : (benzodiazépines, imidazo- pyridine, cyclopyrolones)	1. Stimulants de la vigilance (ou "nooanaleptiques") : Amphétamines et dérivés Autres amines, caféine.	1. Hallucinogènes (ou "onirogènes") Lysergamide Mescaline Psilocybine
<i>agissant sur l'humeur ou "thymoleptique"</i>		
2. Neuroleptiques : Phénothiazines Réserpiniques Butyrophénones Autres groupes	2. Stimulants de l'humeur (ou "thymoanaleptiques") : Antidépresseurs Imipramine et dérivés IMAO Tricycliques Autres antidépresseurs	2. Analgésiques narcotiques : Morphine Héroïne et autres opiacés
3. Tranquillisants mineurs et sédatifs classiques : Procalmadiol Diasépoxyde	3. Psychotoniques (ou "nootropes"): Piracétam Dérivés de l'ergot	3. Enivrants Alcools Éthers Solvants : Trichloréthylène
4. Antiépileptiques : Barbituriques Autres anti-épileptiques		

I-3 Autres classifications (137)

Depuis 40 ans, l'apparition de nouvelles drogues de synthèse a engendré une réactualisation de ces classifications, le classement s'effectuant alors selon la structure chimique. Cette classification a permis en outre de discerner 4 sous-groupes pour les drogues dites hallucinogènes.

Tableau n° 6 : Classification des molécules dites hallucinogènes (137)

I) Phényléthylamines et dérivés	
1: Phényléthylamines	origine
MDMA ou "Ecstasy"	synthétique
MDA ou "love drug"	synthétique
MDEA	synthétique
2: Dérivés de type amphotaminique	
DOM ou "STP"	synthétique
DOET	synthétique
3: Mescaline	peyotl (cactus mexicain)
4: Myristicine	noix de muscade
II) Indolés et dérivés	
1: Dérivés de l'acide lysergique	
LSD 25 ou "acid"	semi-synthétique
Isoergine	olioliuqui
2: Tryptamines substituées	
DMT, DET, DPT	synthétique
Psilocybine et psilocine	champignons hallucinogènes
Bufoténine	cohoba - yopo
3: Carbolines	
Harmine et harmaline	yagé (liane d'Amérique du sud)
Ibogaine	écorce d'une racine (Congo)
III) Ester divers et substances apparentées	
1: Ester glycoliques	synthétique
2: muscimol et acide ibonétique	amanite tue-mouche
3: phéncyclidine " poudre d'ange"	synthétique
4: nitrite d'amyle " pooper"	synthétique
5: méthysticine	Kawa-kawa (îles pacifiques)
IV) Cannabinoïdes	
1: Tetrahydrocannabinol	chanvre indien
2: cannabidiol	chanvre indien
3: cannabinol	chanvre indien

I-4 Ecstasy, molécule empathogène et entactogène (94)

LA MDMA, possédant une action psychostimulante et hallucinogène, a suscité de nombreux débats concernant sa place au sein des classifications traditionnelles. C'est pourquoi sont apparues les notions d'empathogénie et d'entactogénie.

I-4-1 Ecstasy, molécule empathogène

C'est en 1983 que Ralph Metzner propose le terme de substance empathogène, car selon lui l'ecstasy provoque une déformation des perceptions sans aller jusqu'à générer des hallucinations proprement dites.

Il définira ainsi comme empathogène toute substance :

- capable d'établir un état profond d'empathie vis à vis de soi même et d'autrui
- ne provoquant ni hallucination auditive ou visuelle, ni syndrome de dépersonnalisation, ni désorganisation de la pensée, ni rupture avec la réalité.

I-4-2 Ecstasy, molécule entactogène

Le terme d'entactogène apparaît en 1986 et est suggéré par SHULGIN et NICHOLS. Ceux-ci proposent alors de créer une nouvelle classe de psychotropes, qu'ils nomment entactogènes, ce qui peut se traduire littéralement par "substance engendrant un contact avec son propre intérieur".

Ils appuient leur proposition sur le fait que la MDMA possède une spécificité pharmacologique avec la disubstitution en 3,4 du noyau phényle alors que les amphétamines comportent une trisubstitution en 3,4,5 ou 2,4,5, et que son mode d'action est essentiellement sérotoninergique alors que les stimulants ont un mode d'action principalement dopaminergique.

Elle différencierait également des psychotropes hallucinogènes par ses effets

particuliers sur le psychisme. Le terme entactogène désigne des substances capables de produire un état agréable de perception intériorisée, avec désinhibition émotionnelle et valorisation de la conscience de soi, sans entraîner les troubles sensoriels profonds des hallucinogènes.(45-111)

II CLASSIFICATIONS JURIDIQUES

II-1 Classification internationale

Les Nations Unies ont distingué deux types de substances, chacun régit par une convention : les stupéfiants soumis à la convention unique de 1961 d'une part, les psychotropes soumis à la convention de Vienne de 1971 d'autre part. Cette dernière se base sur la gravité du risque encouru pour la santé publique en cas d'abus et a permis d'individualiser quatre groupes.

L'ecstasy, inscrite au tableau I des substances psychotropes, est donc sous le contrôle de la convention de Vienne, au même titre que la mescaline, le LSD, le tétrahydrocannabinol, et fait partie ainsi des substances présentant une valeur thérapeutique limitée ou nulle.

II-2 Classification française

La France a ratifié la convention de Vienne le 28.01.1975. Elle distingue également les substances stupéfiantes et psychotropes, mais se différencie de la classification internationale par l'exclusion des substances naturelles comme le khat, le peyotl...

L'ecstasy a été classée au tableau B des substances vénéneuses le 9 juillet 1986 et incorporée depuis le 22 février 1990 dans la liste des substances classées stupéfiantes.(19) Ainsi, la simple possession d'un comprimé de MDMA peut faire encourir jusqu'à un an de prison. De plus, selon l'article 222.39 du code pénal, "la cession ou l'offre illicite de stupéfiants à une personne en vue de sa consommation

personnelle sont punies de cinq ans d'emprisonnement et de 76224 euros d'amende (500 000 francs)." Selon l'article 222.37 du code pénal, "le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicite de stupéfiants sont punis de dix ans d'emprisonnement et de 762245 euros d'amende (50 000 000 francs)".(99)

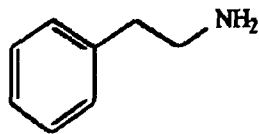
Cependant, dans le plan triennal de lutte contre la drogue mis en place en 1999, le Garde des Sceaux a invité les procureurs à éviter l'emprisonnement pour les simples consommateurs.

DEUXIÈME

PARTIE

PHARMACOLOGIE

L'ecstasy est la molécule emblématique d'une famille de plusieurs centaines de substances psychotropes aux propriétés voisines, toutes dérivées de la phényléthylamine. Sa structure chimique est proche de celle des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine), des alcaloïdes végétaux tels que la mescaline extraite du peyotl, de l'éphédrine composant de l'éphédra et forme naturelle de l'amphétamine ou encore de la cathinone issue du kat. Le noyau phényléthylamine s'apparente aux neuromédiateurs catécholaminergiques. L'action de ces molécules est complexe, les interférences avec la transmission dopaminergique et sérotoninergique étant variables. Cette parenté est à l'origine de bon nombre d'effets secondaires.

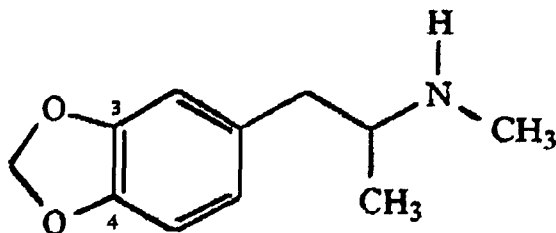


I STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ECSTASY (4-12)

La famille des phényléthylamines est subdivisée en trois classes pharmacologiques particulières :

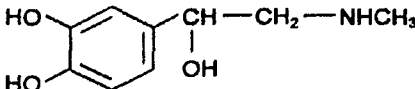
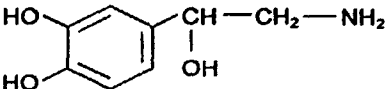
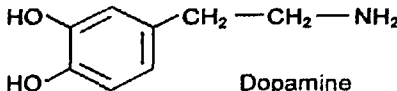
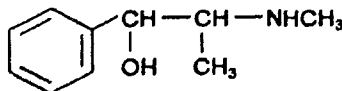
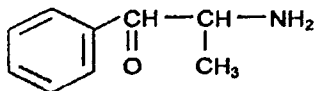
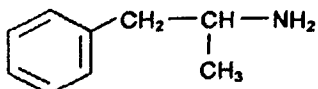
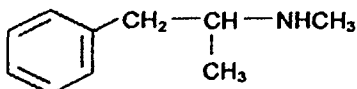
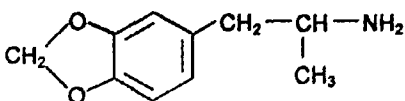
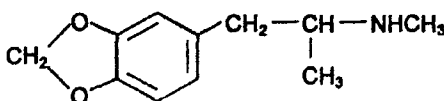
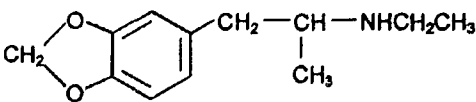
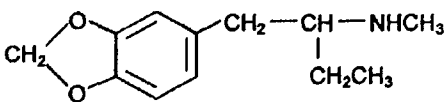
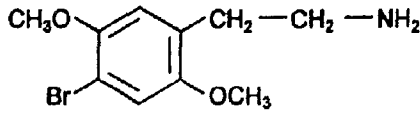
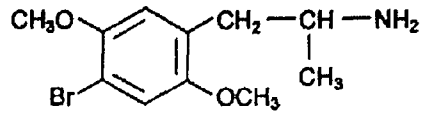
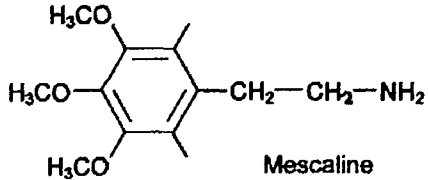
- les psychostimulants sympathomimétiques (famille des amphétamines)
- les entactogènes, dont la MDMA
- les phényléthylamines hallucinogènes

La MDMA est une amine secondaire de formule brute **C11-H12-NO2**



Son poids moléculaire est de 190,21.

Tableau n°7: Structures chimiques des phényléthylamines naturelles et synthétiques. (49-137)

A) Catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et dérivés naturels (éphédrine et cathinone) et synthétiques (amphétamine et méthamphétamine).	
 <p>Adrenaline</p>	 <p>Noradrénaline</p>
 <p>Dopamine</p>	
 <p>Éphédrine</p>	 <p>Cathinone</p>
 <p>Amphétamine</p>	 <p>Méthamphétamine</p>
B) Dérivés 3,4-méthylène-dioxy des phényléthylamines aux propriétés entactogènes (MDA, MDMA, MDEA, MBDB).	
 <p>M.D.A.</p>	 <p>M.D.M.A., Ecstasy, Adam</p>
 <p>M.D.E.A., Eve</p>	 <p>M.B.D.B., Eden</p>
C) Phényléthylamines substituées sur le noyau aromatique aux propriétés hallucinogènes.	
 <p>2C-B</p>	 <p>D.O.B</p>
 <p>Mescaline</p>	

II CARACTERISTIQUES DE LA MDMA (19)

La molécule de MDMA présente les caractéristiques suivantes :

- lipophilie marquée comme tous les dérivés amphétaminiques
- présence d'un groupement méthylènedioxy sur le noyau phényl, qui lui confère une analogie structurale avec la mescaline et son caractère hallucinatoire
- présence d'un groupement méthyl, lui apportant des propriétés stimulantes supérieures et catalysant son pouvoir hallucinogène
- bi-substitution spécifique en 3,4, alors que la plupart des phényléthylamines aux propriétés hallucinogènes possèdent une tri-substitution sur le noyau aromatique en 3,4,5 ou en 2,4,5
- présence d'un carbone asymétrique, conférant à la molécule la possibilité de se présenter sous la forme de deux isomères optiques ou énantiomères (activité et métabolisme différents).

La MDMA présente ainsi un profil intermédiaire entre les amphétamines et les substances apparentées aux LSD, combinant des propriétés psychoanaleptiques et psychodysléptiques.

III PRÉSENTATION ET MODES D'ADMINISTRATION

III-1 Les comprimés

Les comprimés sont la forme galénique la plus fréquente et sont vendus sous diverses appellations : Adam, Dove, XTC, E, Superman...

La plupart sont marqués sur l'une de leur face par un motif qui les caractérise. Celui-ci est sensé renseigner l'utilisateur sur le type d'effet qu'il peut en attendre. Parfois, ce logo est accompagné d'un mot suggestif qui, là aussi, oriente le consommateur. Par exemple, un cœur, une hirondelle, une inscription de type love ou amor sont des comprimés supposés augmenter la libido, alors que l'augmentation des performances physiques (danse et sexe) est suggérée par un popeye, le sigle Mercedes, une tête de dragon, un taureau ou bien encore par l'inscription de superman, batman...**(annexe 3)**.

Actuellement, il s'agit plus d'un phénomène de mode, où les logos n'ont plus rien à voir avec d'éventuels effets. Cependant, aucun logo ne garantit une composition constante, une concentration ou un principe actif. (12)

III-2 Modes d'administration

Le succès de l'ecstasy tient également à la facilité avec laquelle elle peut être consommée. L'utilisateur utilise la voie orale le plus souvent, et dit qu'il "gobe". On note néanmoins des changements dans le mode de consommation, avec l'apparition de la voie nasale, "par sniff", ou encore plus rarement de la voie intraveineuse, pour une action plus rapide, plus intense, mais plus courte.

La quantité ingérée se limite le plus souvent à un ou deux comprimés par nuit de fête, avec des comprimés sensés contenir entre 50 et 150 mg de MDMA chacun. Mais, avec les "afters" et les manifestations organisées sur plusieurs jours, il n'est pas rare de constater la prise d'une dizaine de comprimés d'ecstasy sur une période de 72 heures.

IV COMPOSITION DES COMPRIMÉS

D'après l'INSERM, en 1998, 250 types différents de comprimés ont été recensés dans le monde. La pureté des comprimés sur le marché est inconstante, les produits consommés étant "coupés" d'additifs psychoactifs ou non.

Dans ces comprimés, on met en évidence :

- de la MDMA
- des substances apparentées (MDA, MDE, MDEA, MBDB, 2-CB...)
- des dérivés amphétaminiques (amphétamine, méthamphétamine...)
- divers stimulants (caféine...)
- des produits non stimulants (testostérone, paracétamol, aspirine, antipaludéens, antiparkinsoniens, vasodilatateurs, corticoïdes...)
- des substances inertes (lactose, glucose, mannitol...).

Il existe donc bien une forme de loterie lors de l'achat des pilules dites d'ecstasy. Ceci a conduit certaines associations humanitaires, telles Médecins du Monde ou encore l'association Technoplus, dans le cadre d'une politique de réduction des risques, à mettre en place un contrôle rapide des produits ou "testing" sur les lieux de consommation.

V CONTRÔLE RAPIDE DES PRODUITS OU "TESTING" (46)

Il consiste en l'usage de réactions colorées permettant de déterminer le contenu des comprimés vendus. Cette pratique, largement utilisée aux Pays-bas et en Allemagne, semble être une politique efficace de réduction des risques.

C'est donc par le biais de ces réactions chimiques (de Marquis, de Simon et à l'acide gallique) que l'on peut présumer la présence de dérivés de types méthylènedioxyamphétamines, d'amphétamines et de phényléthylamines aux propriétés hallucinogènes (**annexe 4**). Ces réactions n'ont cependant aucune valeur quantitative.

Cette pratique est vivement critiquée par certains experts. Selon eux, elle aurait tendance à "dédouaner" l'ecstasy de tout danger et apporterait une fausse sécurité pour l'usager dans la mesure où la consommation de MDMA seule peut présenter des effets toxiques à court, moyen et long terme. En réponse, Médecins du Monde affirme effectuer une double démarche, associant au testing une campagne d'information et de prévention destinée aux personnes les plus exposées afin de les responsabiliser et non de les inciter à consommer des substances illicites.

En ce qui concerne la réaction de Marquis, la méthode consiste à prélever une petite quantité du produit, sur lequel on verse une ou deux gouttes de réactif. Quatre types de réactions colorimétriques peuvent alors se produire : **(46)**

- virage au bleu / violet / noir, correspondant aux dérivés de type méthylènedioxyamphétamine (MDMA, MDEA, MDA, MBDB)
- virage au brun / orangé, correspondant aux amphétamines
- virage au jaune / vert, témoignant de la présence d'hallucinogènes de type

2-CB, DOM.

- l'absence de réaction colorée signifie, dans la plupart des cas, la présence de médicaments détournés.

Le testing a permis à Médecins du monde de distinguer, sur un échantillon large de 2666 comprimés :

- 889 réactions positives aux méthylènedioxyamphétamine, soit 33,3 %
- 1126 réactions positives aux amphétamines, soit 42,2 %
- 104 réactions positives aux hallucinogènes, soit 3,9 %
- 547 produits n'ayant aucune réaction significative, soit 20,5 %.

Dans 66.7 % des cas il ne s'agirait donc pas d'ecstasy !

VI RECHERCHE ANALYTIQUE

Médecins Du Monde participe également, depuis 1998, au programme SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances), en collaboration avec le laboratoire de toxicologie de l'hôpital Fernand Widal à Paris et de l'hôpital Salvator à Marseille. Ce programme permet une recherche qualitative précise, en déterminant les composants exacts des comprimés et en mesurant leur proportion.

(46)

Ces études se font essentiellement grâce à l'utilisation de la chromatographie gazeuse associée à la spectrométrie de masse (GC/MS). La première sépare les molécules et la seconde permet, par fragmentation, d'obtenir des spectres de masses caractéristiques. Ces spectres sont ensuite comparés à une banque de données (PMW/spectral drugs library), qui référence plus de 4000 spectres de médicaments, drogues et métabolites, permettant ainsi d'identifier avec certitude la composition des comprimés. L'analyse GC/MS est la technique de référence pour la recherche des drogues de manière qualitative. **(52)**

Pour l'analyse quantitative, deux méthodes sont couramment utilisées : la spectrofluorométrie et la chromatographie liquide haute performance.

En 1999 Médecins du Monde rapporte une première analyse concernant la composition de 95 échantillons recueillis sur les sites de consommation :

- 25 % de MDMA, avec des concentrations allant de 30,8 à 162 mg/comprimé
- 25 % d'amphétamines
- 5 % de MDMA, coupée avec des molécules renforçant son pouvoir psychostimulant (caféine...)
- 5 % de MDMA, associée à des précurseurs de synthèse
- 40 % de médicaments divers.

En juin 2001, le laboratoire toxicologique de l'hôpital Fernand WIDAL à Paris publie les résultats d'une analyse qualitative et quantitative reposant sur 568 échantillons. (12)

Tableau n° 8: Amphétamines et molécules apparentées parmi les 568 comprimés.

MOLECULES	NOMBRE	POURCENTAGE
MDMA	283	49,8 %
MA	10	1,8 %
MDA	10	1,8 %
MDEA	5	0,9 %
2-CB	3	0,5 %
4-MTA	3	0,5 %
2-CT2	1	0,2 %
DOB	1	0,2 %
N-formyl-amphétamine	1	0,2 %
Ephédrine	8	1,4 %
Méthyl+déméthylpseudoéphédrine	12	2,1 %
Fenproporex® (amphétamine)	4	0,7 %
Amfépramone Anorex®	1	0,2 %

Par ailleurs, il a été retrouvé 141 médicaments parmi lesquels:

21 antipaludéens, 20 antihistaminiques, 12 anti-inflammatoires ou corticoïdes, 14 benzodiazépines, 8 vasodilatateurs périphériques, 7 anesthésiques locaux, 6 antalgiques, 6 anti-parkinsoniens, 4 β bloquants, 4 diurétiques, 3 antibiotiques, 3 anti-convulsivants, 3 antispasmodiques, 3 anti-émétiques et 27 autres principes actifs (Datura, LSD, kétamine, vitamines...).

De ces résultats on peut dégager plusieurs dangers :

- celui propre au MDMA
- celui inhérent aux médicaments détournés de leur usage (cardiotropes, benzodiazépines, corticoïdes...)
- celui constitué par la présence de substances hallucinogènes particulièrement puissantes, tel le DOB.

Aux Pays-Bas, le testing couplé à l'étude analytique a permis de faire baisser le taux d'amphétamines dans les comprimés vendus comme de l'ecstasy, de 23 % en 1992 à 7 % en 1996. Parallèlement, on note l'augmentation du taux de pilules contenant exclusivement de la MDMA, moins nocive sur le plan toxicologique, de 21 % en 1992 à 59 % en 1996.

Les deux études réalisées en France et citées ci-dessus mettent également en évidence une augmentation du pourcentage de comprimés contenant de la MDMA, passant de 25 % en 1999 à 49,8 % en 2001. Il semble donc que les études qualitatives menées sur le terrain aient contraint les dealers à un peu plus d'honnêteté ...

VII PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ecstasy est peu évaluée chez l'homme. Les seules données actuelles résultent d'études réalisées sur des populations réduites. Elles nous permettent néanmoins de dégager quelques éléments.

VII-1 Absorption (46-59-84-138)

Après ingestion, l'absorption digestive est bonne et s'explique par le caractère lipophile de la molécule. Elle s'effectue en moins d'une heure.

Le pic plasmatique, mesuré dans plusieurs études chez l'homme, survient deux heures après l'ingestion et ce, quelle que soit la quantité de MDMA absorbée, expliquant l'apparition rapide des effets toxiques (bruxisme, anxiété, HTA,

tachycardie, sudation, anorexie, hyperthermie, crampes, hallucinations,...) (46)

Dans différentes observations publiées, on note des taux plasmatiques prélevés sur des sujets variant de 0,11 à 7 mg/l. (62)

En cas de prise nasale, la concentration maximale est plus rapidement atteinte (30 minutes).

VII-2 Distribution

Une étude chez le chien a montré que la MDMA était peu liée aux protéines plasmatiques (liaison < à 40 %). (48)

La demi-vie plasmatique chez l'homme est mesurée entre 8 et 9 heures. (84)

Un travail réalisé en 1999 par FINESCHI et coll. au cours d'une autopsie (41) a permis une étude de la distribution de l'ecstasy. Le corps autopsié était celui d'un jeune homme décédé des suites d'une prise d'ecstasy. Les différentes concentrations mesurées donnent un aperçu de la distribution et témoignent du passage de la barrière hématoencéphalique et de la pénétration dans le système nerveux central.

Tableau n° 9: Concentrations en MDMA dans les différents compartiments de l'organisme. (41)

Organes ou fluides physiologiques	Concentrations en MDMA (microg/ml)
Sang	7,15
Bile	2,50
Urines	31,00
Cerveau	7,10
Poumon	6,75
Foie	5,10
Rate	5,00
Rein	8,70

VII-3 Métabolisme (45)

Le métabolisme de la MDMA a été étudié de manière intensive *in vitro* et *in vivo* chez plusieurs espèces animales. Chez l'homme, il semble qu'une partie seulement de la MDMA ingérée soit métabolisée puisqu'il est retrouvé près de 70 % de la dose initiale dans les urines, le reste étant présent sous forme de métabolites. **(138)**

Chez l'Homme, ce métabolisme n'est pas connu. L'analyse d'échantillons d'urines humaines a permis d'identifier plusieurs métabolites, parmi lesquels : **(59)**

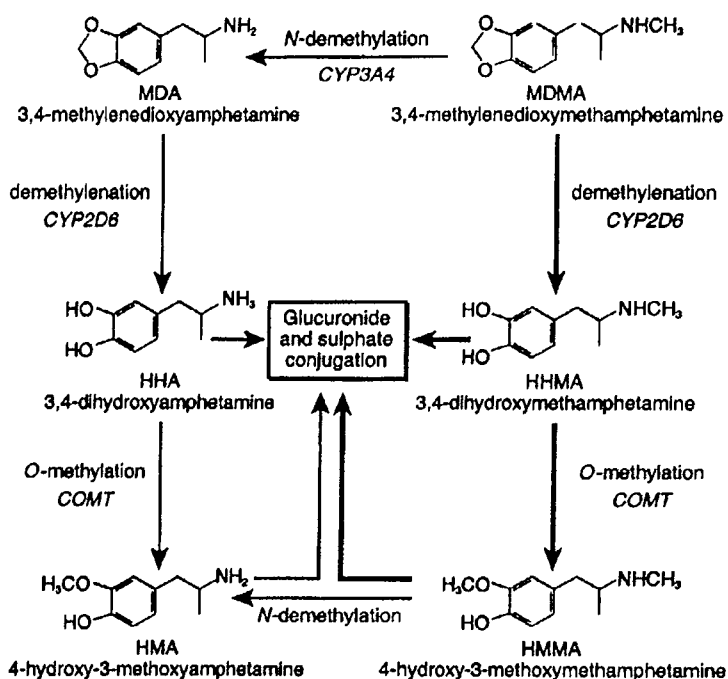
- 4-Hydroxy-3-MéthoxyMéthAmphétamine ou HMMA
- 3,4-diHydroxyMéthAmphétamine ou HHMA
- 4-Hydroxy-3-MéthoxyAmphétamine ou HMA
- 3,4 MéthylèneDioxyAmphétamine ou MDA
- 3-hydroxy-4-méthoxyméthamphétamine
- 4-hydroxy-3-méthoxyphénylacétone
- 3,4-méthylènedioxyphénylacétone
- 3,4-dihydroxyphénylacétone

Pour une dose ingérée de 100 mg de MDMA, on retrouve dans les urines des premières 24 heures : **(27)**

- 15 % de la dose sous forme inchangée
 - 22,7 % de HMMA
 - 17,7 % de HHMA
 - 1,5 % de MDA
 - 1,35 % de HMA
- soit au total 58 % de la dose initiale

Il est établi qu'il existe deux catégories de métabolites : les majeurs, comme la HHMA et la HMMA et les mineurs, comme la MDA et la HMA. Ces constatations nous amènent donc à supposer que la MDMA est métabolisée par deux voies différentes, utilisant la N-déméthylation, la déméthylénation, la O-méthylation et la conjugaison. **(27-132)**

Figure n°1 : Voies métaboliques de la MDMA (27)



VII-3-1 N-déméthylation (111)

La MDMA subit une N-déméthylation au niveau des microsomes hépatiques, aboutissant alors à la méthylènedioxyamphétamine (MDA), métabolite actif de la MDMA.

VII-3-2 O-déméthylénation (22-63-136)

Une partie de la MDMA n'ayant pas subi de N-déméthylation et la MDA produite subissent une O-déméthylénisation en dérivés catéchols (HHMA et HHA). Cette étape métabolique correspond à l'oxydation du groupement méthylènedioxy amarré sur le cycle aromatique par le biais d'une enzyme à cytochrome P 450, la débrisoquine hydroxylase ou CYP2D6.

VII-3-3 O-méthylation

Par la suite, la HHMA et la HHA subissent respectivement une O-méthylation par le biais de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), donnant la HMMA et la HMA. Ses métabolites sont alors conjugués et excrétés par voie rénale.

Avant leur conjugaison, tous ces dérivés catéchols peuvent subir avant leur conjugaison une auto-oxydation en quinones composés à l'origine de radicaux libres et vraisemblablement responsables de la dégénérescence de certains neurones.

VII-3-4 Variabilité inter-individuelle

D'après des études réalisées chez le rat, TUCKER et coll.(136) affirmaient que les sujets dit métaboliseurs lents, déficients en CYP2D6, avaient plus de risques de développer une toxicité aiguë avec de faible dose de MDMA, car celle-ci s'accumulait dans l'organisme au lieu d'être métabolisée, donc inactivée. Pour DE LA TORRE et coll.(27) la pharmacocinétique de la MDMA n'est pas linéaire que le sujet soit génétiquement déficient ou non en CYP2D6. Dans ce travail, ils constatent qu'une petite élévation des doses de MDMA administrées chez un même individu peut entraîner une importante augmentation de sa concentration plasmatique et donc favoriser la survenue d'une intoxication aiguë. Il semble donc qu'il existe une saturation ou une inhibition du métabolisme hépatique de la MDMA, en particulier au niveau de la déméthylation. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'on observe, parallèlement à l'augmentation brusque des concentrations plasmatiques en MDMA, une diminution de son métabolite, la HHMA. Le mécanisme exact de cette inhibition n'est pas encore connu.

VII-4 Excrétion (84-11-123)

L'excrétion est principalement urinaire pour la MDMA comme pour ses métabolites principaux.

Elle est complète en 72 heures et serait favorisée par l'acidité des urines.

PHARMACODYNAMIE

Aujourd'hui encore, la connaissance du mécanisme d'action de la MDMA chez l'homme repose essentiellement sur l'extrapolation de multiples études réalisées chez le rat et le singe. Celles-ci ont permis néanmoins de montrer la grande complexité de l'action de cette molécule. **(19)**

On distingue :

- des actions directes au niveau des récepteurs de certains systèmes de neurotransmission
- des actions indirectes, faisant intervenir les neurotransmetteurs de ces systèmes.

Les différents résultats de ces travaux ont établi que la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine stimule la libération de monoamines endogènes, principalement la sérotonine (5HT), la dopamine (DA) et la noradrénaline (Na). Ainsi, la plupart des effets psychotropes de cette drogue seraient dus à ces neuromédiateurs. **(4-141)**

I SYSTÈME SEROTONINERGIQUE (95)

De nombreuses études ont démontré une implication importante du système sérotoninergique dans le mécanisme d'action de la MDMA. Cela explique certaines actions comportementales, organiques et toxiques liées à la prise d'ecstasy.

I-1 La sérotonine

La sérotonine ou 5-HydroxyTryptamine (5-HT) est un neuromédiateur qui agit essentiellement au niveau du système nerveux central et, à un moindre degré, au niveau du système nerveux périphérique. Elle est synthétisée au niveau des neurones sérotoninergiques, à partir d'un acide aminé, le tryptophane, sous l'action de la

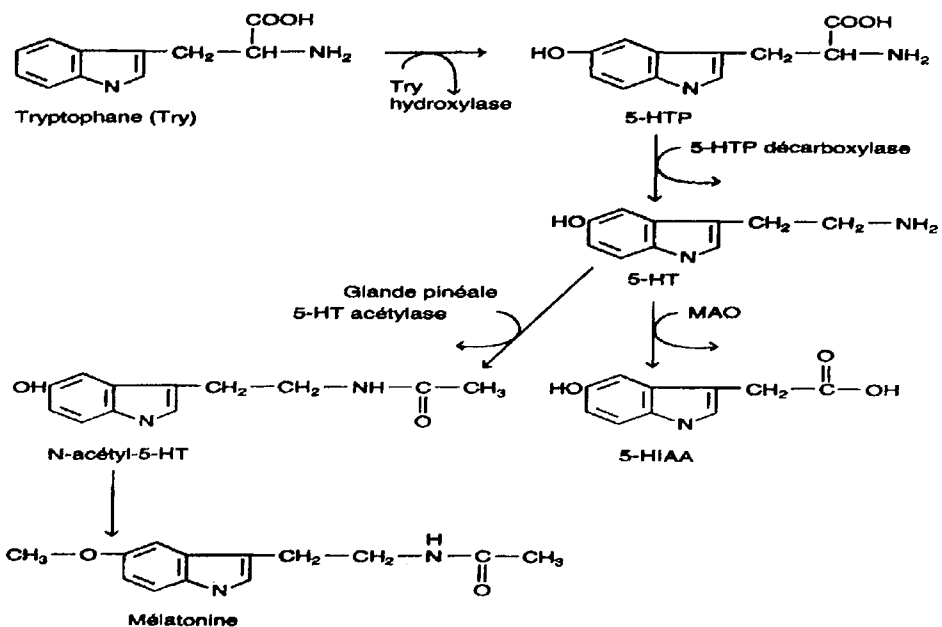
tryptophane hydroxylase. La molécule de tryptophane est transformée en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) qui est ensuite décarboxylée pour donner la 5-HT. Les neurones la stockent alors dans des vésicules au niveau de leurs terminaisons.

En fait, la 5-HT est répartie dans deux compartiments :

- le premier, dit fonctionnel, est le cytoplasme du neurone sérotoninergique. Il contient la sérotonine néo-synthétisée et immédiatement libérée
- le second, dit de réserve, correspond aux vésicules de stockage issues du réticulum endoplasmique et n'est mis en jeu qu'en cas de manque. Il contient la sérotonine synthétisée en excès.

C'est par exocytose, après l'arrivée d'un potentiel d'action, que ces vésicules libèrent leur contenu dans l'espace synaptique. Une fois dans la fente synaptique, la sérotonine agit sur différents types de récepteurs pré et post-synaptiques, avant d'être détruite par la Monoamine Oxydase de type A (MAO-A) pour 20 % ou recapturée au niveau pré-synaptique pour le reste. Ces deux phénomènes interrompent alors l'activité synaptique de la sérotonine.

Figure n° 2: Métabolisme de la sérotonine

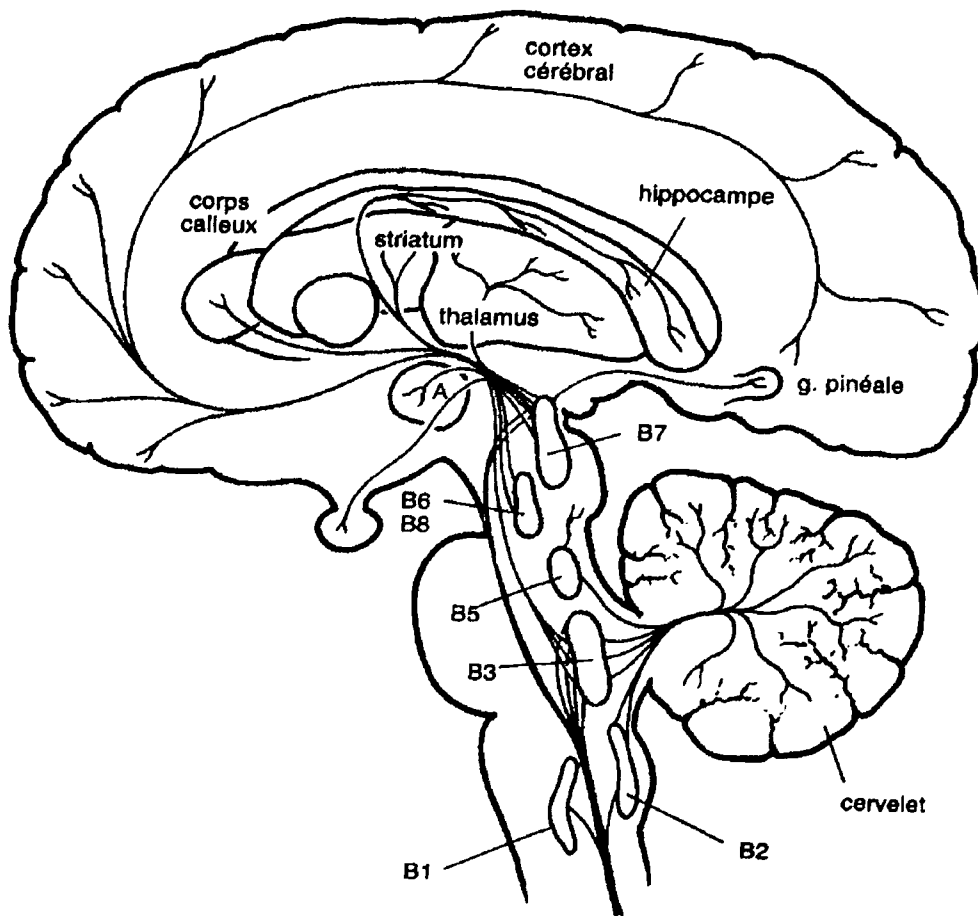


5-HTP : 5 hydroxytryptophane
 5-HIAA : Acide hydroxyindolacétique
 MAO : Monoamine oxydase

I-2 Les voies sérotoninergiques

La quasi-totalité des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se trouve au niveau du tronc cérébral, plus exactement au niveau des noyaux du raphé médiodorsal. Ces derniers ont leurs efférences dans la plupart des structures cérébrales (cortex frontal, thalamus, hippocampe, cervelet, noyaux gris centraux) et au niveau de la corne dorsale et ventrale de la moelle épinière.

Figure n° 3: Voies sérotoninergiques



I-3 Les récepteurs sérotoninergiques

Il existe 7 types de récepteurs sérotoninergiques, avec plusieurs sous-types pour certains. Au total, on distingue 14 récepteurs différents :

- . 5-HT1 (A, B, C, D, E)
- . 5-HT2 (A, B, C)
- . 5-HT3
- . 5-HT4
- . 5-HT5 (A, B)
- . 5-HT6
- . 5-HT7

Grâce à ces récepteurs, la sérotonine module de nombreuses fonctions biologiques, organiques et comportementales. Leurs localisations prépondérantes et leurs rôles au niveau des différents systèmes nerveux sont détaillés dans le tableau ci dessous :

Tableau n°10 : Récepteurs et actions sérotoninergiques. (137)

Type de récepteur	Localisations prépondérantes	Implications des structures cérébrales dans les phénomènes de :
5-HT-1A	- système limbique (pour les récepteurs post-synaptiques) - bulbe	- émotions, humeur - sécrétion de prolactine - activité intellectuelle - performances mnésiques
5-HT-1B 5-HT-1D	- localisations diffuses	- rigidité musculaire - tremblements - activité locomotrice - phénomènes agressifs
5-HT-1C	- plexus choroïdes	- sécrétion de prolactine
5-HT-2A 5-HT-2C	- muscles lisses (vaisseaux, bronches, utérus, intestin) - cortex cérébral et noyau caudé	- thermorégulation - hallucinations - dépression - sommeil - contraction des muscles lisses
5-HT-3	- muscles lisses iléaux - système nerveux central et périphérique	- nausées, vomissements - contraction des muscles lisses - nociception - anxiété
5-HT-4	- muscles lisses intestinaux	- péristaltisme
5-HT-5A 5-HT-5B	- système nerveux central	- boulimie - anorexie
5-HT-6 5-HT-7		- schizophrénie

II SYSTEME DOPAMINERGIQUE. (44-95)

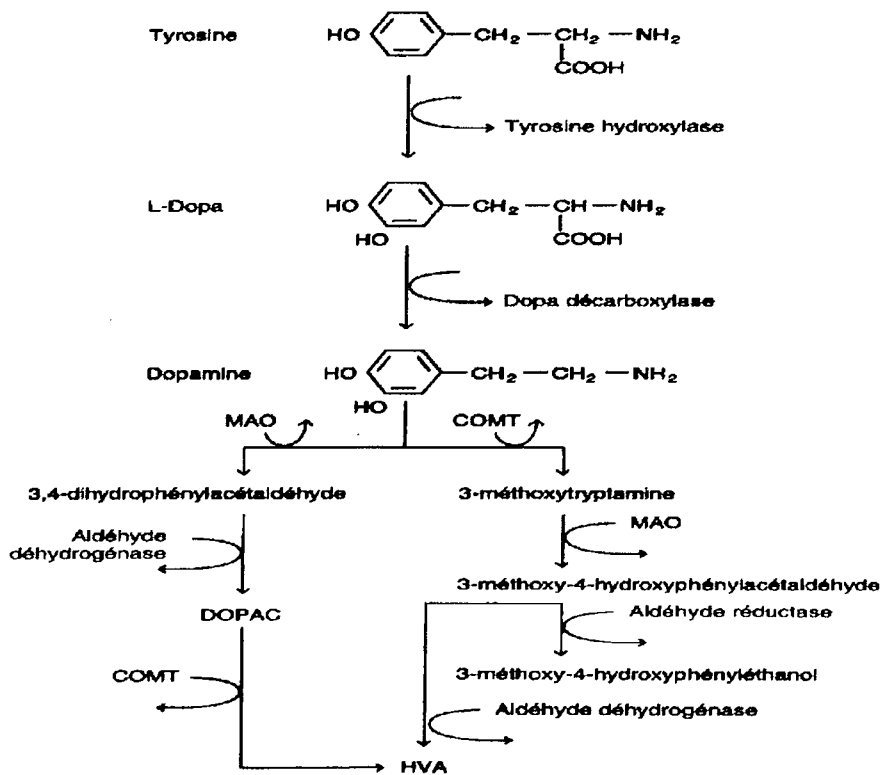
II-1 La dopamine

La dopamine (DA) est un neuromédiateur synthétisé à partir de la L-tyrosine, qui est transformée en L-dihydroxyphénylalanine ou L-DOPA par la tyrosine-hydroxylase. La L-DOPA est ensuite transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase, en utilisant la pyridoxine comme co-facteur. Les phénomènes de stockage et de libération sont superposables à ceux évoqués pour la sérotonine (libération des vésicules après dépolarisation de l'axone).

L'action de la dopamine est interrompue :

- par la MAO-B dans le cytoplasme
- par la COMT dans la fente synaptique
- par sa recapture.

Figure n° 4: Métabolisme de la dopamine (95)



COMT : Catéchol-oxy méthyl transférase;
DOPAC : acide dihydroxyphénylacétique;
HVA : acide homovanillique;
MAO : monoamine-oxydase.

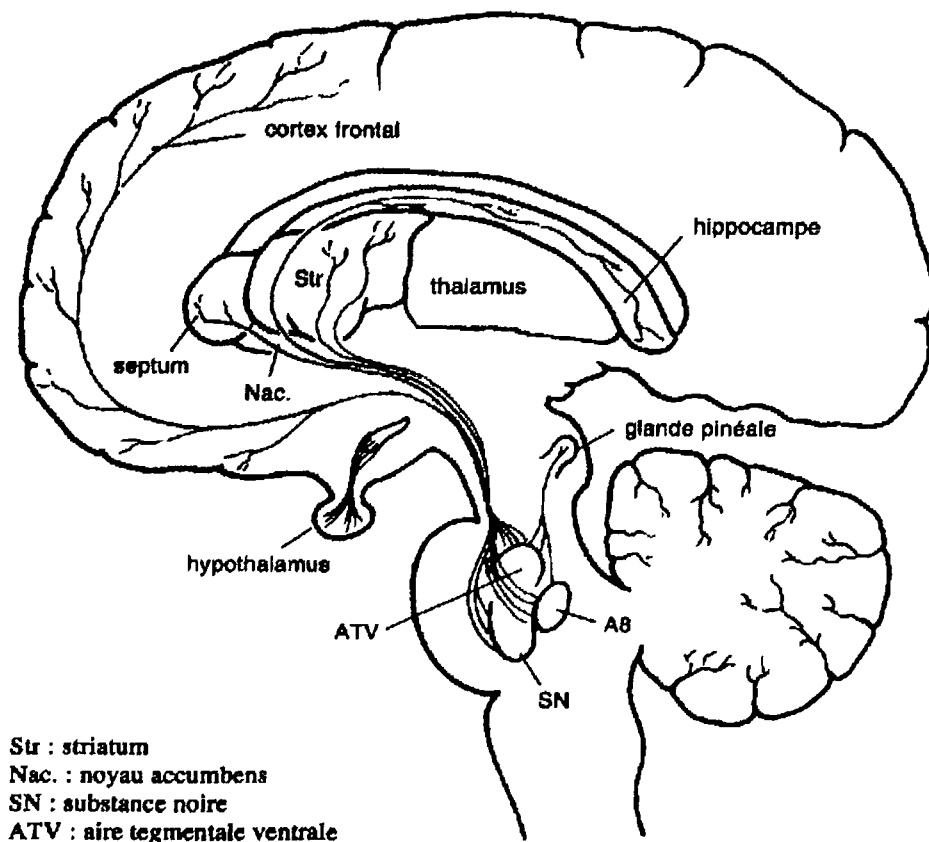
II-2 Les voies dopaminergiques

Le système dopaminergique central comprend plusieurs noyaux, contenant la majorité des cellules nerveuses dopaminergiques. Il est constitué de deux systèmes anatomiques bien distincts :

- le système hypothalamique
- le système mésencéphalique est composé du système nigrostriatal et du système mésocorticolimbique

Ces systèmes interviennent notamment dans la régulation de la cognition, de la mémoire, de l'émotion, de l'éveil et du contrôle de la motricité. On les retrouve également impliqués dans le phénomène de récompense, particulièrement sollicité lors de l'utilisation de drogues addictives.

Figure n° 5: Voies dopaminergiques (95)



II-3 Les récepteurs dopaminergiques

Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5). Leurs localisations prépondérantes et leurs implications au niveau du système nerveux central et périphérique sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau n° 11: Récepteurs et actions dopaminergiques (137)

Type de récepteurs	Localisations prépondérantes	Implications des structures cérébrales dans les phénomènes de:
D1 post-synaptiques	- structure nigrostriatale	<u>Au niveau du système nerveux central :</u> - hyperthermie - plaisir, abus de drogue - activations comportementales
D2 pré-synaptiques post-synaptiques	- système limbique	- hyperactivité motrice - stéréotypes (attitudes bizarres et mouvements répétitifs) - mâchonnements <u>Au niveau du système nerveux périphérique :</u>
D3, D4, D5		- tachycardie -arythmies cardiaques (ESSV, ESV, fibrillations auriculaires et ventriculaires) - nausées, vomissements

III AUTRES SYSTÈMES DE NEUROTRANSMISSION (95)

Les autres systèmes de neurotransmission mis en jeu sont :

- le système sympathique ou noradrénergique, avec ses quatre types de récepteurs (alpha 1, alpha 2, bêta 1 et bêta 2). Ces récepteurs agissent essentiellement au niveau du système nerveux périphérique (effets cardiovasculaires) et au niveau du système nerveux central (régulation du sommeil, de l'humeur et de la thermogénèse).

- le système cholinergique

- le système histaminique et ses centres localisés dans l'hypothalamus caudal. Ses projections se retrouvent dans tout le cortex, la substance grise et les noyaux des nerfs crâniens, notamment vestibulaires.

IV AFFINITÉ DE LA MDMA POUR LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Des études de liaisons (encore appelées binding) ont permis de mettre en évidence les sites de fixation de la MDMA et de mesurer leur affinité. L'étude de BATTAGLIA distingue ainsi trois niveaux d'affinité entre la MDMA et plusieurs récepteurs du système nerveux central : **(6)**

Affinité élevée :

- sites de recapture de la sérotonine
- récepteurs alpha 2 adrénergiques
- récepteurs 5-HT₂ sérotoninergiques
- récepteurs M₁ muscariniques
- récepteurs H₁ histaminiques

Affinité modérée :

- sites de recapture de la noradrénaline
- récepteurs M₂ muscariniques
- récepteurs alpha₁ et bêta adrénergiques
- sites de recapture de la dopamine
- récepteurs 5-HT₁ sérotoninergiques

Affinité faible :

- récepteurs D₁ et D₂ dopaminergiques

On constate ainsi que l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la noradrénaline et de la dopamine est nettement plus faible que celle de la sérotonine. Ceci différencie la MDMA des autres psychostimulants comme l'amphétamine, qui présentent une nette affinité pour les sites de recapture de la dopamine et de la noradrénaline. **(70)**

V MÉCANISMES D'ACTION ET MODIFICATIONS NEUROCHIMIQUES

On suppose que les effets de la MDMA résultent en partie d'une action directe au niveau des différents récepteurs du système nerveux central, mais également de

façon indirecte en facilitant la libération d'amines biogènes au niveau de ce même système. (45)

Parallèlement, la MDMA agirait sur le métabolisme et le catabolisme des catécholamines, en inhibant des enzymes nécessaires à leur synthèse ou dégradation. (111-142)

V-1 Action sur le système sérotoninergique

V-1-1 Action post-synaptique

La MDMA est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1 et 5-HT2, avec une affinité supérieure pour ce dernier.(19) Certains effets psychoactifs de la MDMA, comme la modification de l'humeur, résulteraient partiellement d'une interaction directe avec ces récepteurs post-synaptiques. De même, sa potentialité à induire des phénomènes hallucinatoires serait véhiculée par les récepteurs 5-HT2, sites d'action habituels des molécules hallucinogènes.(111) Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par une étude en double aveugle versus placebo utilisant la kétansérine, antagoniste des récepteurs 5-HT2 A/C. Il est établi qu'un pré-traitement par cette molécule diminue les troubles subjectifs hallucinogènes (troubles de la perception auditive ou visuelle) liés à la prise d'ecstasy. (78)

Cependant, l'action de la MDMA sur le système sérotoninergique serait essentiellement pré-synaptique avec une action indirecte, impliquant plusieurs mécanismes.

V-1-2 Action pré-synaptique (5-19)

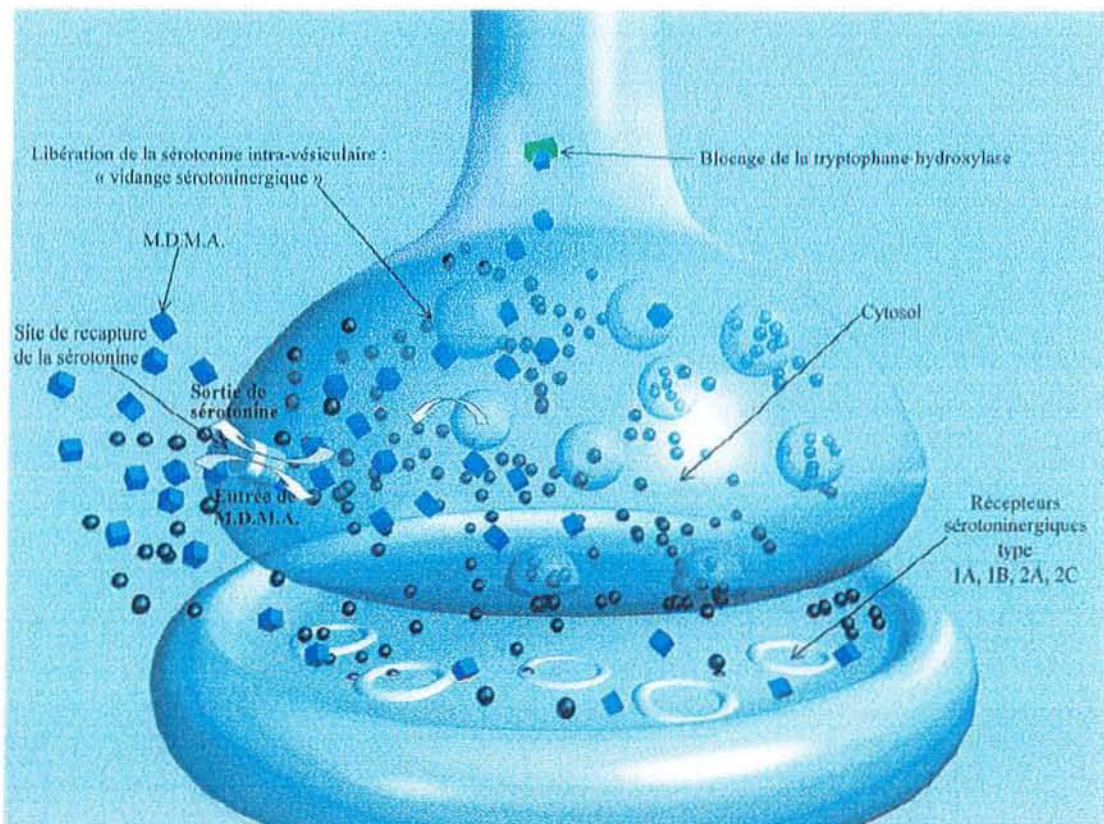
On sait que l'administration de MDMA entraîne une libération massive de sérotonine pré-synaptique. On suppose que la MDMA agit directement sur le neurone sérotoninergique, soit en y pénétrant par diffusion passive, soit en y détournant les transporteurs des sites de recapture de la sérotonine.

Le détournement de ces transporteurs par la MDMA est fortement suspecté par le fait que l'administration préalable d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (fluoxétine ou imipramine) empêche toute libération massive de sérotonine. (15-45-142)

De plus, la MDMA détournerait les transporteurs des sites de recapture de la membrane plasmique, en entrant en compétition avec la 5-HT. En fait, il semble qu'il existe une véritable inversion du fonctionnement du système de recapture (blocage du transporteur de la membrane plasmique avec entrée de MDMA et sortie de 5-HT). Une fois à l'intérieur du neurone, la MDMA agirait de la même façon avec les transporteurs de la membrane des vésicules de stockage, facilitant alors la libération de la 5-HT en dehors de celles-ci. (65-132)

La MDMA produit ainsi une véritable vidange des réserves neuronales en sérotonine. (65)

Figure n° 6 : Mode d'action de la MDMA sur la synapse sérotoninergique



Massivement libérée, la 5-HT stimule ses auto-récepteurs ou les nombreux récepteurs post-synaptiques, provoquant alors une multitude d'effets centraux et périphériques (tableau 10).

V.1.3 Inactivation de la tryptophane hydroxylase

Parallèlement à ses actions pré et post-synaptiques, la MDMA inhibe l'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme nécessaire à la synthèse de 5-HT. Ce phénomène est irréversible et nécessite la synthèse de nouvelles enzymes. **(15)**

V.1.4 Inhibition de la monoamine oxydase (MAO)

La MDMA est également un inhibiteur de la monoamine oxydase de type A (MAO-A), dont le substrat de choix est la sérotonine. **(142)**

Il semble donc que la MDMA agisse comme un agoniste direct et indirect de la sérotonine, par le biais de plusieurs mécanismes qui tendent presque tous à potentialiser le système sérotoninergique.

V-2 Action sur le système dopaminergique

La MDMA peut agir directement sur les récepteurs dopaminergiques, post-synaptiques D1 et D2, mais son affinité pour ceux-ci est très faible. Par contre, elle possède une affinité un peu plus grande pour les sites de recapture de la dopamine, ce qui laisse supposer une action là aussi principalement indirecte. **(142)**

De nombreuses études apportent quelques précisions sur l'action dopaminergique de la MDMA :

- elle facilite la libération de dopamine
- elle inhibe la recapture de dopamine
- elle inhibe l'activité de la MAO de type B
- elle n'interfère pas avec l'activité de la tyrosine hydroxylase, enzyme clef de la

synthèse de la DA.

La MDMA potentialise donc l'activité dopaminergique, principalement en facilitant la libération de dopamine. Cette action est dose-dépendante et nécessite des concentrations dix fois supérieures à celles nécessaires pour la libération de la sérotonine, car l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la dopamine est très inférieure à celle des sites de recapture de la sérotonine. Cette libération s'effectue selon le même mécanisme que pour la sérotonine. **(65-142)**

Il semble également que la libération de dopamine soit influencée en partie par l'activation ou l'inhibition d'autres systèmes de neurotransmission. Ainsi, l'activation par la MDMA des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} post-synaptiques faciliterait la libération de dopamine, car ce phénomène peut être empêché par l'administration préalable de kétansérine, antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A/C}.**(19-55-65-142)** De même, d'autres récepteurs (5-HT_{1B}) inhiberaient la libération de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Or, ce neuromédiateur est connu pour être le plus puissant neurotransmetteur inhibiteur de l'encéphale, avec notamment un rétrocontrôle négatif sur la libération de la dopamine. La diminution du GABA par la MDMA induit donc une diminution de la régulation de la dopamine, d'où une augmentation de sa libération. **(142)**

Une fois dans l'espace synaptique, la dopamine stimule les récepteurs dopaminergiques pré ou post-synaptiques et peut entraîner les effets cités précédemment (tableau 11).

Il est également intéressant de noter que chez le rat, l'injection de MDMA provoque une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine, essentiellement au niveau du noyau accumbens. Ce noyau est reconnu pour être impliqué dans le phénomène de récompense chez les usagers de drogues toxicophiles (héroïne, cocaïne, amphétamines,...), où le même mécanisme est décrit. **(142)**

V-3 Action sur le système noradrénergique (65)

La MDMA permet la libération de noradrénaline, et l'inhibition de sa recapture et de sa destruction par la MAO. Ceci entraîne une augmentation de la concentration de ce neuromédiateur dans l'espace synaptique, facilitant alors la stimulation des récepteurs alpha 2 adrénergiques. Cette action adrénergique expliquerait certains effets cardiovasculaires sympathomimétiques, comme l'élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Ces effets sont quasi-constants dans les études cliniques humaines et résultent certainement de la haute affinité de la MDMA pour les récepteurs alpha 2 adrénergiques.

Par ailleurs, une étude récente en double aveugle versus placebo, utilisant en pré-traitement l'halopéridol (antagoniste des récepteurs D2) n'a pu réduire les effets cardiovasculaires induits par l'ecstasy, confirmant le rôle prépondérant de la noradrénaline dans ces manifestations.(79)

V-4 Action sur le système neuroendocrine (61-70-84)

La dopamine et la sérotonine sont des catécholamines qui modulent la libération d'hormones hypothalamo-hypophysaires. Elles interviendraient :

- en activant la sécrétion de LH-RH et de rénine
- en stimulant l'axe corticotrope, avec sécrétion accrue d'ACTH puis de corticostérone
- en favorisant la sécrétion d'ADH (Arginine vasopressine) et de prolactine

V-5 Action sur les autres systèmes

Même si les effets ne sont pas encore connus, il est probable que la MDMA présente des interactions complexes avec d'autres systèmes de neurotransmission (gabaergique, glutaminergique, neuropeptidique, muscarinique et histaminique) .

Ainsi, la sécheresse buccale parfois décrite après usage d'ecstasy pourrait résulter d'une action sur les récepteurs muscariniques. Récemment encore, il a été mis en évidence, chez le rat, une activité cholinergique issue d'une activation directe de la MDMA sur les récepteurs histaminiques H1. (42)

VI SYNTHÈSE

Actuellement, il est certain que la MDMA agisse essentiellement sur le système de transmission sérotoninergique. Elle agit également de façon non négligeable sur le système dopaminergique, et, dans une moindre mesure, sur d'autres systèmes monoaminergiques (noradrénaline, histamine...).

L'action de la MDMA sur ces systèmes implique plusieurs mécanismes, tendant tous à augmenter la concentration des neuromédiateurs au niveau de la fente synaptique.

La libération de ces neuromédiateurs est certainement responsable des effets neurochimiques, physiologiques et comportementaux rencontrés lors de la prise d'ecstasy.

ÉVALUATION DU POTENTIEL DE PHARMACODÉPENDANCE

On sait que des substances psychoactives au fort potentiel de pharmacodépendance comme l'héroïne, la cocaïne, l'alcool ou encore la nicotine entraînent une augmentation de l'activité dopaminergique de la voie méso-cortico-limbique, en particulier au niveau du noyau accumbens. Il est établi que ce dernier joue un rôle privilégié dans les propriétés addictives des substances toxicomanogènes, en étant responsable du caractère hédoniste de celles-ci. (70) Ce noyau n'est pas seulement le centre du plaisir, il régule aussi l'humeur, la thymie et le comportement.

La MDMA affecte également la transmission de la dopamine, particulièrement au niveau du noyau accumbens, d'où la suspicion d'un potentiel toxicomanogène propre à la MDMA..

I DÉFINITIONS (28)

I-1 Accoutumance

L'accoutumance résulte de la consommation répétée d'une drogue naturelle ou synthétique. Elle se caractérise par :

- un désir mais non une obligation de continuer à prendre de la drogue, pour la sensation de bien-être qu'elle engendre
- peu ou pas de tendance à augmenter les doses
- une certaine dépendance psychique à l'égard des effets de la drogue, mais absence de dépendance physique (pas de syndrome d'abstinence)
- des effets nuisibles pour l'individu.

I-2 Toxicomanie

La toxicomanie se définit comme “un état d’intoxication périodique ou chronique produit par l’usage répété d’une drogue. Elle répond à quatre critères :

- un besoin incontrôlable, compulsif, de continuer l’usage de la drogue et de se la procurer par tous les moyens
- une tendance à augmenter la dose pour obtenir l’effet recherché, d’où une tolérance
- une dépendance psychologique et généralement physique
- des effets nuisibles pour l’individu et pour la société

I-3 Assuétude

L’assuétude est liée aux toxicomanies majeures. Le désir est devenu insurmontable, la privation du produit engendre un état de besoin pouvant être dramatique. A la dépendance psychique, s’ajoute le plus souvent un véritable asservissement physique.

I-4 Pharmacodépendance

En 1969, dans son seizième rapport, le comité d’experts de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommandait de substituer les termes de toxicomanie et d’accoutumance par celui de pharmacodépendance, compte tenu du fait qu’il était devenu pratiquement impossible et scientifiquement inexact, de s’en tenir à une seule définition pour toutes les formes de toxicomanie et/ou d’accoutumance.

La pharmacodépendance est définie comme “un état psychique et parfois physique résultant de l’interaction entre un organisme vivant et une substance. Elle se caractérise par des modifications du comportement et par d’autres réactions qui engagent toujours fortement l’usager à prendre le produit de façon continue ou périodique afin d’en retrouver ses effets psychiques et quelquefois d’éviter le malaise de privation. Un même individu peut être

dépendant de plusieurs produits.”

Selon la nature et l’effet de la drogue, la pharmacodépendance peut être caractérisée par la tolérance, la dépendance psychique et la dépendance physique.

I-4-1 Tolérance

La tolérance se manifeste par le fait que l’effet du produit est progressivement moindre pour une même dose répétée. L’OMS la définit comme “un état d’adaptation de l’organisme à la substance et à ses effets. Elle entraîne la nécessité d’augmenter les doses pour obtenir l’effet initialement recherché.”

I-4-2 Dépendance psychique

La dépendance psychique correspond à un état dans lequel il existe un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique, comme un désir invincible, à prendre de façon périodique ou continue un produit pour en ressentir les effets positifs, créer un plaisir et éviter le malaise de privation.

I-4-3 Dépendance physique

La dépendance physique correspond à un état d’adaptation se manifestant par des troubles physiques et psychiques intenses, lorsque l’administration de la drogue est suspendue ou son action contrariée par l’administration d’un antagoniste spécifique. Il s’agit du syndrome d’abstinence, survenant lors du sevrage et disparaissant lors d’une nouvelle administration de la drogue ou d’un produit à effet pharmacologique de même type.

II MDMA : DROGUE TOXICOPHILE ?

II-1 Généralités

Au-delà du risque de dépendance physique, on a vite fait d'organiser sa vie autour de la prise d'un produit pour combler un manque, un vide ou un désintérêt. L'utilisateur s'inscrit alors dans le cercle vicieux de la désinsertion et de la dépendance psychique. Cette dernière peut entraîner un usage abusif d'une drogue, amenant ainsi le sujet à une dépendance physique si la substance a des propriétés toxicomanogènes. Ce phénomène peut s'accompagner ou non d'une tolérance. Par la suite, la dépendance physique devient un facteur important dans le renforcement de la dépendance psychique.

Plusieurs études se sont intéressées à l'évaluation de la pharmacodépendance de l'ecstasy, d'abord chez l'animal, puis chez l'homme par le biais d'enquêtes rétrospectives.

II-2 Évaluations expérimentales (1-132)

Pour évaluer une dépendance psychique chez les animaux, deux techniques sont couramment utilisées, la méthode d'auto-administration et la méthode de discrimination des drogues. Le premier test comportemental montre clairement que la MDMA est prise de manière répétée par le singe Rhésus entraîné auparavant à s'auto-administrer une drogue de référence reconnue pour son potentiel toxicomanogène. La deuxième méthode démontre les capacités de la MDMA à produire, chez le rat, un effet subjectif proche de celui d'une autre drogue à fort potentiel de psychodépendance, comme la cocaïne ou les amphétamines.

Mais ces résultats sont difficilement extrapolables à l'homme.

II-3 Évaluation chez l'homme

II-3-1 Dépendance psychique (80)

En 1992, LIESTER réalisa une étude rétrospective concernant 20 psychiatres ayant été ou étant consommateurs plus ou moins réguliers d'ecstasy. Il n'a pu mettre en évidence l'existence d'une tentation compulsive à consommer cette drogue, mais releva que 85 % d'entre eux exprimaient le désir d'en reprendre volontiers. Cette étude est malheureusement peu sensible, car la consommation moyenne de ces sujets s'élevait à 4,2 expériences, avec des extrêmes allant de 1 à 25 prises sur quatre ans. On est donc loin d'une consommation régulière problématique.

En revanche, DAVIDSON rapporte qu'aucun usager régulier ne déclarait subir une addiction physique, mais que la plupart notaient une dépendance psychique. Cette dépendance psychique résulterait de la capacité à induire une libération de dopamine.(4-26)

II-3-2 Dépendance physique

Il n'est pas décrit l'apparition d'un syndrome de manque en période d'abstinence chez les consommateurs réguliers. (129)

II-3-3 Tolérance

Dans la majorité des cas, il est rapporté que la première expérience avec l'ecstasy est généralement ressentie comme la plus intense.(26-129) Il est également décrit que l'usage régulier et fréquent de l'ecstasy entraîne une diminution des effets entactogènes et une accentuation plus fréquente de ses effets indésirables. (45)

Ainsi, 67 % des consommateurs considérés comme réguliers mentionnent une diminution des effets bénéfiques proportionnelle à l'augmentation des effets négatifs. (102)

En fait, il semble que comme pour les amphétamines, une tolérance apparaît uniquement si la consommation est répétée et fréquente. SOLOWIJ rapporte qu'une prise quotidienne pendant une semaine entraîne la disparition des effets positifs. Ce n'est qu'après une période d'abstinence de plusieurs jours à plusieurs semaines que les fonctions de l'organisme se rétablissent, permettant alors au consommateur de retrouver les effets escomptés, identiques aux sensations initiales. Il s'agit d'une tolérance de type tachyphylactique, correspondant à un épuisement de l'effet attendu due à la répétition des doses. **(26-129)** Certaines associations d'usagers recommandent d'ailleurs d'espacer chaque prise d'au moins une semaine.

Comme pour les amphétamines, cette tolérance pourrait résulter d'une modification de la sensibilisation ou du nombre de récepteurs. Il s'agirait alors d'une tolérance pharmacodynamique. Néanmoins, une composante psychologique pourrait intervenir également, puisque l'expérience répétée à grande fréquence peut devenir familière et plus du tout impressionnante.

Ces phénomènes de tolérance ne cèdent pas à l'augmentation des doses, ce qui est bien démontré par l'étude de DAVIDSON, dans laquelle les sujets rapportent qu'il n'y a pas de bénéfice dans l'augmentation des doses d'ecstasy. **(26)** Toutefois, une minorité de consommateurs recourt à l'augmentation des doses, sans en tirer de réels bénéfices.

III SYNTHÈSE

Il semble donc que la consommation régulière d'ecstasy résulte le plus souvent d'un désir non impérieux de retrouver la sensation de bien-être procurée, avec ou sans tendance à augmenter les doses. Il existerait ainsi une dépendance psychique à l'égard des effets de l'ecstasy, sans dépendance physique.

De plus, une consommation régulière et fréquente sur de très courtes périodes peut rapidement induire un phénomène de tolérance de type tachyphylaxique, ne cédant pas à l'augmentation des doses, mais disparaissant si les prises sont suffisamment espacées.

LES EFFETS DE L'ECSTASY

I CHRONOLOGIE DES EFFETS

Les effets de l'ecstasy évoluent selon trois phases (19-117)

I-1 Montée ou "coming on"

Cette période est également appelée " WEIRD PERIOD"ou période bizarre. Elle débute environ une demi-heure après l'absorption, correspond à l'installation des effets et dure environ 30 min. Les consommateurs la décrivent comme une phase de désorientation, avec impression de flottement et d'inquiétude légère.

I-2 Plateau ou phase euphorique

Le plateau correspond au "RUSH" ou ruée. Il s'installe pendant plusieurs heures (3 à 6 en moyenne) et comporte tous les effets recherchés de l'ecstasy.

I-3 Descente ou "coming down"

Enfin, il existe une phase où les symptômes se dissipent et laissent place à l'apparition d'effets indésirables. Cette période dure entre 1 et 3 heures et correspond à la transition vers le retour à l'état de conscience habituel.

II LES EFFETS RECHERCHÉS

II-1 Généralités

L'ecstasy engendre deux types d'effets : un effet psychostimulant, et dans une moindre mesure, un effet psychodysléptique (seulement 10 à 20 % des usagers décrivent des hallucinations visuelles). Ainsi, l'ecstasy est utilisée pour ses activités

euphorisantes et non pour ses pouvoirs hallucinogènes. Les usagers connaissent le LSD et choisissent facilement entre ces deux drogues selon leurs envies du moment, sachant qu'elles se trouvent toutes les deux aussi facilement, dans les mêmes endroits et à des tarifs très proches. (75)

Ces effets sont subjectifs et varient selon la personnalité des usagers. Ainsi, l'expérience vécue peut être très différente, car elle est sujette à plusieurs facteurs tels que: (45-70)

- la quantité et la qualité du produit absorbé
- la personnalité, façonnée en fonction de l'éducation et du vécu
- les attentes du consommateur
- les circonstances dans lesquelles le produit est pris
- la prise simultanée d'autres substances psychotropes (alcool, médicaments...)

Plusieurs études ont été réalisées, prospectives avant l'interdiction de l'ecstasy en 1986 et rétrospectives par la suite. Leurs résultats permettent de distinguer différents effets de l'ecstasy.

II-2 Effets psychiques ou psychologiques (22-26-35-54-80-72-132-138)

II-2-1 Modifications de l'état affectif et de la relation inter-personnelle avec :

- amélioration de la communication avec l'entourage, du fait de l'apparition d'un sentiment d'intimité, de confidentialité et d'une tendance à l'empathie (devant cette sensation d'osmose, certains usagers parlent même de télépathie)
- désinhibition, augmentation de la confiance en soi et de l'estime de soi, engendrant une augmentation des capacités de communication et d'écoute
- diminution des défenses psychologiques, en diminuant la crainte de l'autre et sa propre agressivité, en étant plus tolérant
- sentiment de sincérité, de cordialité et d'amabilité
- accroissement de la sensualité avec besoin de toucher et de caresser
- amplification des perceptions sensorielles et des émotions

- sentiment d'euphorie, de bien-être et de plaisir
- sensation d'altruisme.

II-2-2 Modifications de la relation intra-personnelle avec :

- sentiment de grande clair-voyance avec meilleure connaissance de soi; l'introspection est favorisée, ce qui qualifie l'ecstasy de molécule entactogène (en psychothérapie, elle était utilisée notamment pour provoquer les conflits intérieurs et pour faciliter l'émergence de souvenirs enfouis)
- sentiment de grandeur, de force, de sérénité et de paix intérieure
- confiance et estime de soi augmentées.

II.2.3 Modifications des perceptions avec : (19)

- augmentation de la créativité, du sens de l'esthétique, de la perspicacité et de la spiritualité
- altérations de la perception du temps et de la vision (vision floue, existence de flashes lumineux différents des hallucinations, et relevant plus d'une intensification sensorielle avec des couleurs qui apparaissent plus intenses, plus claires et plus brillantes)
- absence de perte de contact avec la réalité, le sujet restant lucide
- sensation d'euphorie, pouvant parfois interférer avec le jugement.

II-3 Effets comportementaux ou physiques avec : (35)

- hyper-vigilance, avec diminution du besoin de sommeil
- diminution de la sensation de fatigue et de faim
- hyperactivité motrice.

II-4 Effets sur la fonction sexuelle (146)

L'accroissement de la sensualité engendrée par l'ecstasy lui valut, dès son

apparition, le surnom de “pilule de l’amour” et contribua fortement à son expansion.

Une étude récente analyse les différents stades du cycle de l’activité sexuelle chez les personnes ayant pris de l’ecstasy en vue d’améliorer leur sexualité. Si 90% des sujets interrogés décrivent une augmentation du désir, 40% des hommes signalent des troubles de l’érection. Par ailleurs, le délai pour obtenir un orgasme semble retardé dans la majorité des cas, mais celui-ci est décrit comme plus intense. L’ensemble se dit plutôt satisfait.

III EFFETS INDÉSIRABLES OU PHÉNOMÈNES ADVERSEES

Même si les effets sus-cités liés à la prise d’ecstasy peuvent paraître intéressants à vivre, les usagers de cette substance admettent qu’elle n’est pas dénuée d’autres effets. Ceux-ci, pour le moins incommodants, apparaissent dans les heures, voire les jours qui suivent. Ils sont le plus souvent bien tolérés, si toutefois les usagers ont la connaissance de leur possible survenue. Certains considèrent même que ces effets, plus désagréables que dangereux, sont en quelque sorte le “prix à payer” pour obtenir les effets désirés. (75)

III-1 Effets aduerses modérés

III-1-1 Effets aduerses objectifs (35-47-75-140)

La plupart sont dus aux propriétés sympathomimétiques ou “amphétamine like”:

- agitation
- nausées, vomissements
- hypertension artérielle et tachycardie transitoires
- hyperréflexie
- mydriase, nystagmus
- sueurs

III-1-2 Effets subjectifs

Tableau n° 12 : Effets subjectifs pendant les phases aiguë et subaiguë. (75-102)

EFFETS AIGUS	%	EFFETS SUBAIGUS (24 heures après l'ingestion)	%
- trismus	75	- somnolence	36
- tachycardie	72	- douleur ou fatigabilité musculaire	32
- bruxisme	65	- dépression	21
- sécheresse buccale	61	- contracture des muscles de la mâchoire	21
- augmentation de la vigilance	50	- difficulté de concentration	21
- luminosité accrue des objets	42	- céphalées	17
- tremblements	42	- sécheresse buccale	14
- palpitations	41	- anxiété, inquiétude ou peur	12
- troubles de la concentration	38	- irritabilité	12
- diaphorèse	38		
- paresthésies	35		
- insomnie	33		
- sensation de chaud et froid	31		
- sensibilité accrue au froid	27		
- vertiges	24		
- hallucinations visuelles	20		
- vision troublée	20		

III-2 Le "troisième jour"

Il arrive que des usagers ressentent, 3 ou 4 jours après la prise, des "passages à vide" qui peuvent provoquer des états d'anxiété ou de dépression. En fait, presque tout le monde éprouve ce passage à vide après la prise d'ecstasy, ce phénomène portant le nom de "troisième jour" ou de "mardi". Il s'agit en général d'une période où le sujet se décrit fatigué, parfois irritable ou triste. Selon la personne et le moment, cela peut être ressenti comme vraiment pénible ou au contraire passer complètement inaperçu. Pour la grande majorité, ce temps est bref et passager, mais malheureusement pour d'autres, cela peut inaugurer un épisode dépressif sévère et durable. (72)

Ce trouble serait expliqué par le fait que la MDMA provoque une libération brutale et excessive de sérotonine. Cette libération entraînerait un épuisement des stocks de ce neuromédiateur, responsable de la régulation de l'humeur. La dépression, l'anxiété, l'irritabilité et l'insomnie succèdent alors à l'euphorie. (22)

III.3 Effets adverses sévères

La prise d'ecstasy peut parfois conduire à des troubles psychiatriques nettement plus graves :

- psychose paranoïaque, hallucinations visuelles et auditives
- syndrome de dépersonnalisation
- dépression, crise de panique.

IV SYNTHÈSE

On peut constater une importante variabilité des effets chez l'homme. Celle-ci serait liée à la quantité et à la qualité du produit utilisé, mais également au contexte d'usage ainsi qu'à une très grande sensibilité individuelle.

L'ecstasy est surtout consommée dans un but convivial. Les facultés de communication des utilisateurs, les interactions psychoactives et la compréhension d'autrui semblent alors être considérablement exacerbées.

TROISIÈME

PARTIE

TOXICITÉ CLINIQUE

DE L'ECSTASY

Les premiers cas d'intoxications graves et parfois létales sont apparus dès 1987. En octobre 2001, on dénombrait dans la littérature médicale 87 décès imputables directement à l'usage de l'ecstasy (**annexe 5**). (76) Cette drogue de synthèse, fréquemment employée à des fins hédoniques, jouissait dans les années 90 d'une réputation de "safe drug" ou drogue inoffensive. Actuellement, elle ne semble donc plus dénuée de tout danger, mais il faut néanmoins admettre que les cas d'intoxications aiguës sont relativement rares par rapport au nombre de consommateurs (un cas sur plusieurs millions).

On distingue deux types d'effets toxiques pour l'ecstasy. Le premier concerne l'ensemble de toutes les intoxications aiguës. Celles-ci sont à présent mieux connues et leur physiopathologie a été et est encore sujette à de nombreuses études. Le deuxième type correspond à toutes les intoxications survenant à plus ou moins long terme. Leur apparition ainsi que leur importance seraient dose dépendante, alors que les manifestations aiguës ne dépendraient pas de la quantité ingérée.

L'intoxication aiguë se manifeste le plus souvent par une hyperthermie maligne, se rapprochant du syndrome sérotoninergique. Elle serait due à une rapide libération de sérotonine et à la MDMA elle-même. La toxicité chronique résulte d'une neurodégénérescence portant essentiellement sur les neurones sérotoninergiques et serait due aux métabolites de la MDMA.

TOXICITÉ AIGUË

Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë par ecstasy ne dépendent, ni de la dose ingérée, ni de la fréquence des prises. Cependant, certains facteurs peuvent favoriser leur survenue et ceux-ci seraient liés au mode de consommation ou à une prédisposition personnelle (malformative ou génétique).

Il existe plusieurs tableaux cliniques, le plus fréquent étant un syndrome d'hyperthermie sévère, proche du syndrome sérotoninergique et du syndrome malin des neuroleptiques.

I - SYNDROME D'HYPERTHERMIE (14)

I-1 Généralités

L'hyperthermie est le risque toxique majeur secondaire à la prise d'ecstasy. A l'origine de plusieurs décès, elle est de loin la complication la plus connue du grand public et en particulier des usagers. Elle peut survenir après plusieurs prises antérieures bien tolérées et il n'existe pas de corrélation avec la dose ingérée. (4)

Initialement, l'élévation de la température est indépendante de facteurs extérieurs. Elle fut ainsi observée, à la suite de la prise accidentelle d'un comprimé d'ecstasy chez un nourrisson de 13 mois en dehors de toute température ambiante excessive (8-19) et chez des adultes sans activité physique particulière. (17-62) Elle est donc d'origine centrale, comme l'avait supposé certaines expériences chez l'animal. (51)

I-2 Mécanismes de l'hyperthermie

D'après les expériences animales, elle résulterait de deux mécanismes :

I-2-1 Thermogénèse centrale (5)

Le syndrome hyperthermique présente des similitudes avec le syndrome sérotoninergique que l'on rencontre chez les consommateurs d'antidépresseurs à médiation sérotoninergique (agitation, myoclonies, tremblements, hyperthermie, hyperreflexie, transpiration, diarrhée et confusion). Le syndrome sérotoninergique constitue un ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives liées à l'augmentation de la transmission sérotoninergique dans le système nerveux central.

L'augmentation de l'activité sérotoninergique par l'ecstasy s'explique par une libération massive de sérotonine au niveau de l'encéphale. Libéré par la MDMA, le neurotransmetteur stimulerait alors les récepteurs 5-HT 2a et 5-HT 2c impliqués dans la thermorégulation. (31)

Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'on peut expérimentalement s'opposer à la survenue de l'hyperthermie chez l'animal par l'utilisation d'antagonistes spécifiques aux récepteurs 5-HT 2a et 5-HT 2c comme la kétansérine ou l'halopéridol. (15-25-31) Le système dopaminergique, quant à lui, ne semble pas avoir une grande responsabilité dans la survenue de l'hyperthermie. Le syndrome d'hyperthermie induit par la MDMA se rapprocherait plus du syndrome sérotoninergique que du syndrome malin des neuroleptiques pour plusieurs raisons : (30)

- une action prédominante sur le système sérotoninergique
- une apparition des symptômes dans les heures suivant l'ingestion alors que le syndrome malin des neuroleptiques apparaît généralement 3 à 9 jours après
- ses faibles effets extra-pyramidaux (rigidité, hyperréflexie, tremblements...)
- la fréquence et la sévérité des manifestations psychiatriques.

I-2-2 Thermogénèse périphérique (5)

Le second mécanisme évoqué impliquerait une perturbation du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique au niveau des fibres musculaires. Celui-ci, libéré excessivement, provoquerait une hyperexcitabilité musculaire, source de chaleur.

I-3 Facteurs aggravants

Dans les cas d'intoxications sévères, la température corporelle s'élève le plus souvent entre 40 et 42°C, pouvant parfois atteindre 43°C. De telles valeurs n'ont été observées que chez des sujets ayant participé à des raves parties, ce qui suggère ainsi l'influence de facteurs aggravants. L'origine de l'hyperthermie est donc plurifactorielle.

Possédant des similitudes avec l'hyperthermie d'effort, elle est influencée par :

- un effort physique intense comme la danse, entraînant alors une hyperactivité musculaire, donc une thermogénèse accrue
- une absence de sensation de fatigue, due aux propriétés psycho-stimulantes de l'ecstasy
- des pertes hydriques importantes avec une réhydratation insuffisante
- une vasoconstriction périphérique induite par la déshydratation, ce qui réduit la déperdition thermique par la peau. La thermolyse est donc inefficace.(21)
- une température ambiante élevée. Beaucoup de "raves parties" s'effectuent dans des espaces confinés et rassemblent un grand nombre de participants. (75)

Ce dernier paramètre, bien illustré par diverses expériences animales, représente le phénomène d'agrégation. Expérimentalement, si un rat solitaire recevant une dose d'amphétamine substituée développe une toxicité aiguë attendue mais survit, plusieurs rats placés dans une petite cage et recevant la même dose succombent.

I-4 Clinique

Dans sa phase d'installation, le tableau clinique du syndrome d'hyperthermie peut associer un état d'agitation, des sueurs profuses, une tachypnée, une tachycardie et une hypo ou hypertension artérielle.

Une fois la symptomatologie installée, elle entraîne, à défaut d'un traitement

adapté et rapide, l'apparition en quelques heures d'autres troubles organiques, constituant alors le syndrome d'hyperthermie : **(17-56-62-121)**

- déshydratation sévère
- rhabdomyolyse
- coagulation intravasculaire disséminée
- défaillance multiviscérale (rénale, hépatique ou cardiaque)

I-4-1 Rhabdomyolyse **(14-77)**

La rhabdomyolyse est la lyse du muscle strié. Cliniquement, elle s'exprime par des contractures douloureuses des masses musculaires. Biologiquement, au niveau sanguin, il existe une élévation de la créatine phosphokinase, de la LDH, de l'aldolase et des transaminases. Au niveau urinaire, on constate la présence d'une myoglobulinurie, qui se traduit par des urines de couleur rouge porto, voire brunes si elles sont concentrées.

Les causes habituelles sont traumatiques, toxiques, neurologiques (hyperthermie, convulsions) et immunologiques.

La physiopathologie de la rhabdomyolyse est assez complexe dans le cadre du syndrome d'hyperthermie. Elle serait, elle aussi, plurifactorielle :

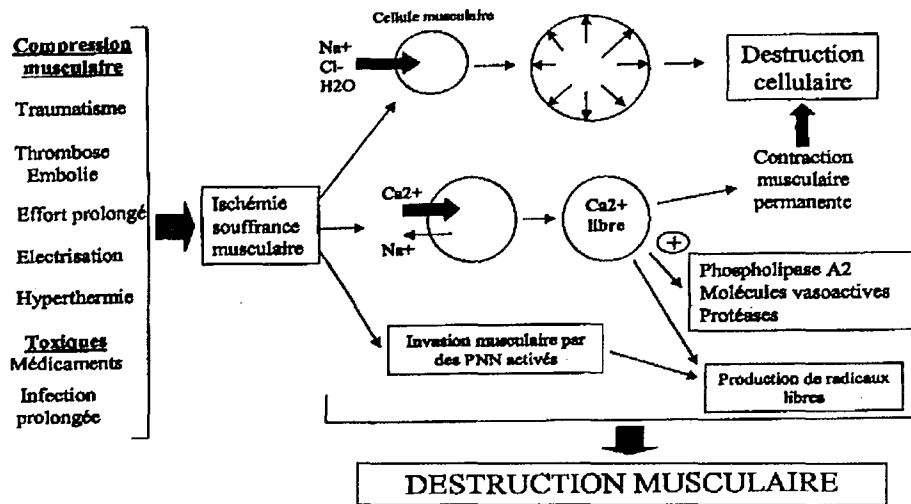
- stimulation des récepteurs 5-HT 1b, faisant suite à la libération de sérotonine induite par la MDMA. Cette stimulation engendre une hyperexcitabilité musculaire.

- homéostasie calcique intracellulaire perturbée directement par la MDMA, ce qui favorise la contracture musculaire. **(31)**

- l'ecstasy, par ses propriétés psychostimulantes, donne au consommateur un sentiment de toute puissance, d'invulnérabilité. Elle modifie la perception de la douleur et de l'épuisement. Le sujet dépasse alors largement ses capacités physiques et va faire fonctionner ses muscles en métabolisme anaérobie de manière prolongée, créant ainsi une acidose lactique pouvant favoriser la survenue d'une rhabdomyolyse. **(111)**

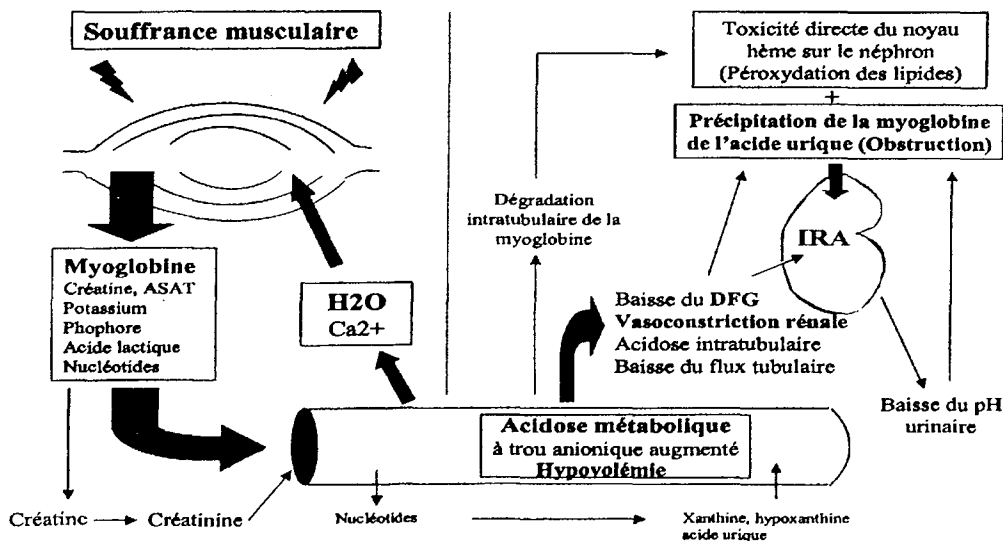
L'ensemble de ces phénomènes induisent donc une hyperexcitabilité et une hypertonie musculaire, qui, associées le plus souvent à une hyperthermie, peuvent conduire à une rhabdomyolyse. (77)

Figure n° 7: Mécanismes de la rhabdomyolyse



La rhabdomyolyse, qui est aussi décrite avec les amphétamines, peut être également secondaire à une crise convulsive généralisée ou consécutive à une compression prolongée. Du fait de l'hypermyoglobulinémie, qui va s'accumuler et se déposer au niveau des tubes proximaux et distaux des glomérules, elle peut perturber la fonction rénale. Cette obstruction crée alors une insuffisance rénale aiguë.

Figure n° 8: Mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë lors de la rhabdomyolyse



I-4-2 Coagulation intravasculaire disséminée (14-25-30-41-121)

La coagulation intravasculaire disséminée ou CIVD est un syndrome de défibrination. Il est le résultat de micro-obstructions vasculaires par dépôt de fibrine et de plaquettes.

Biologiquement, le diagnostic repose sur :

- un allongement du TQ et TCA
- une hypofibrinémie
- une anémie.
- une thrombopénie.
- une augmentation de la dégradation du fibrinogène.

Cliniquement, on constate surtout l'apparition d'un syndrome hémorragique, avec apparition d'hémorragies diffuses, essentiellement digestives et intracérébrales.

(41) La CIVD se complique généralement, en l'absence de traitement, d'une insuffisance rénale secondaire à une nécrose tubulaire, puis d'une défaillance multiviscérale. (25)

La CIVD peut se rencontrer dans l'hyperthermie sévère, mais on suppose également l'existence d'une toxicité directe de la MDMA sur les vaisseaux et les constituants plasmatiques. Celle-ci aurait donc un effet thrombogène.

I-4-3 Insuffisance rénale (39-145)

L'altération brutale de la fonction rénale, sur quelques heures voire quelques jours, peut relever de plusieurs mécanismes :

- une insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie ou par déshydratation sévère
- une insuffisance rénale organique traduisant soit :
 - une nécrose tubulaire ischémique, en cas d'hypovolémie marquée et durable

- une nécrose tubulaire toxique, en cas de rhabdomyolyse ou d'hémolyse intravasculaire (hypertensions malignes, CIVD)
- une néphropathie interstitielle (complication rencontrée avec la méthamphétamine)
- une néphropathie vasculaire par occlusion artérielle.

Cette dernière néphropathie est rencontrée lors des hypertensions malignes. La physiopathologie s'explique par une atteinte du système artériel rénal secondaire à l'hypertension accélérée. Histologiquement, on retrouve des aspects caractéristiques de néphropathie hypertensive:

- nécrose fibrinoïde des parois artériolaires
- glomérules rétractés (ou glomérules ischémiques)
- sclérose des touffes glomérulaires.

Ces atteintes conduisent inexorablement au développement rapide d'une insuffisance rénale aiguë. (145)

Il est également décrit un cas d'insuffisance rénale chronique secondaire à une glomérulonéphrite membranoproliférative, traduisant en fait une angéite nécrosante.

(11) A l'histologie, on retrouve :

- un épaississement irrégulier et diffus de la membrane basale capillaire glomérulaire
- une augmentation des cellules mésangiales, pouvant donner un aspect lobulaire aux glomérules.

Ces lésions glomérulaires progressent ensuite vers la sclérose glomérulaire et l'insuffisance rénale chronique.

II HYPONATREMIE

Le risque d'hyperthermie induite par la consommation d'ecstasy est parfaitement connu des usagers. Voulant la prévenir et éviter toute déshydratation, ils consomment fréquemment de grands volumes d'eau. On a ainsi pu constater des

hyponatrémies de dilution par absorption massive de boissons lors des raves parties. **(16)**

L'hyponatrémie peut également s'expliquer par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), qui empêche la diurèse et accentue l'hémodilution. **(114)** Cet excès de sécrétion serait secondaire à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques, par libération massive de sérotonine au niveau de l'hypothalamus. L'hyponatrémie serait aggravée par la prise en quantités excessives de boissons et l'exercice prolongé. **(61-64)**

Cliniquement, l'hyponatrémie sévère peut se traduire de diverses manières : le plus souvent, par des convulsions ou un tableau d'encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma. **(86)**

L'imagerie cérébrale révèle parfois l'existence d'un œdème cérébral. **(85)**

III TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE

La MDMA, comme tous les dérivés amphétaminiques, augmente la libération de noradrénaline et de dopamine. Engendrant une activité sympathomimétique et notamment un effet chronotrope positif, l'ecstasy est donc à l'origine de nombreux effets cardiaques.

Ainsi, on peut citer :

- tachycardie sinusale **(84-140)**
- hypertension artérielle. Des pics hypertensifs sont observés chez des sujets ayant une HTA labile non connue la plupart du temps **(84-140)**
- hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus **(34)**
- nécrose myocardique chez des sujets jeunes, sans facteur de risque ni lésion coronaire. **(41-111)** Il semble que le mécanisme physiopathologique soit le même qu'en cas de prise d'amphétamines ou de cocaïne, combinaison entre un

spasme des artères de petits calibres secondaire à une libération massive en catécholamines et la formation de thrombus par agrégation plaquettaire médiée par les catécholamines (41)

- allongement de l'espace QT, avec risque de torsade de pointe. (36) La MDMA aurait une action directe sur le ventricule, conduisant à une repolarisation retardée avec allongement de l'espace QT

- tachycardie paroxystique ou fibrillation auriculaire chez les patients porteurs d'un syndrome de Wolff Parkinson White pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire (133)

- fibrillation ventriculaire chez des sujets atteints d'une cardiomyopathie ou d'une coronaropathie. (34)

Des nécroses ponctuelles ou en larges bandes accompagnées de réactions inflammatoires diffuses avec infiltration de neutrophiles et de macrophages ont été mises en évidence au cours d'autopsies. Un cas de fibrose myocardique a également été décrit. (96)

Il est également rapporté des complications vasculaires secondaires aux poussées hypertensives :

- hémorragies rétiniennes (71)

- dissection aortique, compliquée de tamponnade chez un sujet sans malformation congénitale et sans facteurs de risques (37)

- hémorragies cérébrales.

IV HÉPATOTOXICITÉ (62-109)

Certaines atteintes hépatiques entrent dans le cadre des faillites multiviscérales du syndrome d'hyperthermie. (60-67) D'autres sont isolées et surviennent chez des consommateurs réguliers de MDMA. La sévérité n'est pas liée aux doses ingérées, et une consommation chronique pourrait favoriser cette hépatotoxicité. (4)

La physiopathogénèse de l'hépatotoxicité reste encore controversée, mais elle

pourrait résulter de différents mécanismes (ischémique, immunologique, métabolique,...). L'hyperthermie est probablement responsable d'une aggravation de l'hépatotoxicité, mais son absence lors de certaines hépatites aiguës laisse supposer une toxicité directe de l'ecstasy sur le foie. **(109)**

Il existe trois types d'atteintes hépatiques, apparaissant dans un délai de trois jours à quatre semaines après l'ingestion. **(40)** La toxicité hépatique de l'ecstasy est donc le plus souvent insidieuse.

On peut ainsi observer : **(4)**

- un ictère simple de résolution spontanée
- une hépatite cytolytique ou mixte, pouvant évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire
- une hépatite fulminante.

Des biopsies hépatiques chez des sujets sans antécédents médicaux, notamment toxicologique ou virologique ont révélé : **(73-96-109-122)**

- des signes d'hépatite aiguë, avec nécrose centro-lobulaire focale ou massive
- des congestions et dilatations sinusoïdales, avec infiltrat inflammatoire au niveau portal et sinusoïdal (lymphocytes, éosinophiles, histiocytes et polynucléaires neutrophiles)
- des stéatoses
- des signes d'hépatite chronique sévère, avec fibrose ont également été observés chez un consommateur régulier d'ecstasy (au moins un comprimé par semaine pendant plusieurs mois) et ayant fait plusieurs épisodes aigus. **(73)**

L'évolution semble favorable dans la plupart des cas sans traitement spécifique. Cependant, elle peut être imprévisible et aboutir à des hépatites fulminantes, nécessitant une transplantation hépatique. **(45)**

V ACCIDENTS PULMONAIRES

L'étude de la littérature permet de retrouver :

- un asthme aigu grave chez un asthmatique connu (34)
- des pneumomédiastins (107-113)

Le pneumomédiastin, complication pulmonaire la plus fréquente, se définit par une infiltration gazeuse des tissus cellulaires médiothoraciques, secondaire à la rupture d'alvéoles pulmonaires périvasculaires. Généralement, il survient indépendamment de tout traumatisme et la circonstance favorisant la plus fréquente reste la crise d'asthme. D'autres facteurs déclenchants existent, tels les vomissements, les exercices violents ou l'inhalation de certaines drogues.

La survenue de cette complication lors de l'inhalation d'autres drogues, comme la cocaïne par exemple, est connue et expliquée par la rupture des alvéoles pulmonaires marginales lors de l'inspiration profonde. En cas de prise d'ecstasy en comprimé, l'explication n'est pas aussi claire.

La littérature rapporte cinq cas de pneumomédiastins survenus chez des usagers d'ecstasy en rave partie. Il semblerait que ces pneumomédiastins résultent simplement d'un exercice violent et intense comme la danse en milieux festifs ou qu'ils soient consécutifs à des épisodes de vomissements itératifs ou encore à l'utilisation de sifflets. Une action pharmacologique directe de la MDMA est donc exclue à ce jour.

VI COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES

La responsabilité de l'ecstasy dans l'apparition de troubles psychiatriques reste encore hypothétique. A-t-elle un rôle dans la genèse des processus psychopathologiques ? Peut-elle déclencher à elle seule de tels troubles ou est-elle seulement un facteur favorisant sur un terrain prédisposé ?

Pour certains auteurs, l'ecstasy précipite l'apparition de troubles psychiatriques chez des sujets se trouvant dans un contexte prédisposant ou souffrant d'une pathologie préexistante. (4-88) D'autres pensent que l'ecstasy pourrait induire de "novo" une symptomatologie psychiatrique sans prédisposition. (118-143) Plusieurs

types de troubles psychiatriques peuvent alors être mis en évidence.

VI-1 Troubles anxieux

On rencontre des :

- attaques de panique. **(141)**

- troubles de panique, se caractérisant par la survenue d'attaques de panique récurrentes ou par la crainte persistante durant au moins un mois de voir réapparaître une attaque de panique. Cette symptomatologie peut s'accompagner d'un syndrome de dépersonnalisation qui se traduit par un sentiment de vide intérieur, de perte de sa propre identité, de diminution de la perception du soi et du non soi. **(88-125)**

VI-2 Dépression

Un syndrome dépressif peut survenir dans les jours ou les semaines qui suivent la prise. Ce sont surtout des syndromes dépressifs mélancoliques avec des idées suicidaires. **(9-134)**

VI-3 États dysphoriques

Une instabilité de l'humeur avec malaises, anxiété et souvent réactions coléreuses peut être observée.

VI-4 Psychoses **(93-118-125)**

Plusieurs manifestations psychotiques ont été décrites :

- psychose aiguë paranoïaque, avec agressivité, persécution, jalousie, perception de transformation corporelle, pouvant évoluer en psychose paranoïde chronique
- bouffées délirantes aiguës
- hallucinations visuelles ou auditives rares.

VII EFFETS HÉMATOLOGIQUES

Deux cas d'anémie arégénérative transitoire ont été observés chez des consommateurs d'ecstasy pour lesquels aucune autre étiologie n'a pu être mise en évidence. (83)

VIII COMPLICATIONS DIVERSES

VIII-1 Acidocétose chez les diabétiques insulino-dépendants (126)

La littérature relate deux cas d'acidocétose diabétique sévère avec glycosurie et cétonurie chez des sujets jeunes; diabétiques insulino-dépendants, ayant consommé des comprimés d'ecstasy en milieu festif (rave partie). Il ne s'agit pas d'une toxicité directe de la MDMA, mais plutôt d'une conséquence de cette intoxication et plus particulièrement par l'omission des injections d'insuline associée à une déshydratation majeure, consécutive à un exercice physique intense et aux conditions environnementales des raves parties.

VIII-2 Éruption acnéiforme (144)

Des rashes érythémateux, papuleux avec pustules ont été observés chez des patients sans antécédent d'acné.

VIII-3 Rétention urinaire aiguë (18)

La MDMA est un agoniste alpha adrénergique. En stimulant le système sympathique, elle peut engendrer une contraction du sphincter lisse de la vessie et provoquer ainsi une rétention urinaire.

VIII-4 Troubles du sommeil (5-88-125)

Divers troubles du sommeil sont décrits chez les consommateurs

d'ecstasy :

- insomnie
- inversion du rythme veille/sommeil
- bruxisme, cauchemars
- perturbation du cycle du sommeil

Une étude a comparé les polysomnographies de consommateurs réguliers d'ecstasy et d'un groupe contrôle. **(3)** Il a été constaté une diminution de 19 minutes du temps de sommeil total et de 23 min du sommeil lent (le stade 2 étant principalement affecté). Le sommeil paradoxal est donc augmenté. D'après les auteurs, ces perturbations pourraient être secondaires à des changements durables au sein des structures cérébrales régissant le sommeil.

VIII-5 Bruxisme et trismus **(38)**

Bruxisme et trismus sont décrits et peuvent se compliquer :

- d'une érosion dentaire
- de douleurs musculaires faciales
- d'un syndrome des articulations temporo-mandibulaires.

VIII-6 Élévation du risque tératogène

Ce risque est suspecté devant une augmentation des malformations congénitales cardiovasculaires, musculaires et squelettiques, après exposition à l'ecstasy au cours de la grossesse. **(91)**

IX ACCIDENTS SOUS L'INFLUENCE D'ECSTASY

La MDMA engendre des perturbations de la concentration, du jugement et de la coordination. Elle induit ainsi des conduites à risques (chutes, polytraumatismes, électrocutions, brûlures, défenestrations, accidents de la voie publique). **(24-34-62)**

D'après de nombreuses enquêtes, environ 15 % des conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation ont consommé une ou plusieurs drogues.

Un dépistage systématique visant à détecter la présence de stupéfiants sur tous les conducteurs impliqués dans ce type d'accident a été instauré le 18 juin 1999. (33)

Ce dépistage fait partie d'une étude épidémiologique nationale conduite sur deux ans. Son but est d'apporter des données fiables, afin de reconnaître la conduite sous stupéfiants comme un délit, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Sur réquisition judiciaire, il est donc réalisé un dépistage urinaire recherchant quatre familles de stupéfiants (opiacés, cocaïne, amphétamines et cannabis). Si celui-ci est impossible ou se révèle positif, on effectue alors un prélèvement sanguin pour une analyse toxicologique plus précise incluant entre autres les médicaments psychoactifs.

Ce dépistage ayant débuté en octobre 2001, nous disposons actuellement de 51 cas concernant le département de la Moselle. Ces résultats intermédiaires permettent néanmoins de nous donner quelques informations: (données non publiées)

- 12 sujets positifs au cannabis soit 23,5 %
- quatre aux opiacés soit 7,84 %
- quatre aux médicaments psychoactifs (benzodiazépines et méthadone) soit 7,84 %
- un à la cocaïne soit 1,96 %
- un à la M.D.A soit 1,96 %
- et quatre alcoolémie s'avéraient supérieure à 0,5g/l

Ces chiffres ne font qu'objectiver une évidence: l'influence des drogues sur le comportement favorise la survenue d'accidents. Cette constatation a déjà été illustrée par d'autres enquêtes. Ainsi en 1997, une étude belge visant à dépister chez les conducteurs victimes d'accidents de la route la présence d'alcool, de médicaments psychotropes et de drogues illicites a permis de déceler sur un échantillon de 2053 conducteurs: (139)

Tableau n° 13 : Traces de produits psychotropes chez l'ensemble des accidentés.

PRODUIT	% DES SUJETS POSITIFS	CLASSE D'ÂGE LA PLUS REPRÉSENTÉE
amphétamines	3,0 %	14-24 ans (6,5 %)
barbituriques	1,3 %	45-54 ans (2,8 %)
benzodiazépines	8,5 %	45-54 ans (16,7 %)
cannabis	6,0 %	14-24 ans (20,7 %)
cocaïne	0,7 %	14-24 ans (2,3 %)
méthadone	0,4 %	non représentatif
médicaments opiacés	5,6 %	14-24 ans (9,1 %)
drogues opiacées	1,9 %	25-34 ans (3,1 %)
propoxyphène	0,2 %	non représentatif

X SYNTHÈSE

Le syndrome hyperthermique apparaît 4 à 5 heures après l'ingestion toxique. L'hyperthermie est favorisée par la combinaison d'efforts physiques intenses et prolongés, d'une température ambiante élevée et de pertes hydriques mal compensées. Ces circonstances contribuent à réduire la dissipation calorifique et à potentialiser les effets directs de la drogue sur les mécanismes thermorégulateurs, conduisant ainsi à une hyperthermie maligne.

Les complications cardiaques sont fréquentes et potentiellement graves. Elles sont le plus souvent induites par l'activité sympathomimétique de la MDMA et favorisées par des troubles ioniques comme l'hyperkaliémie ou l'hypocalcémie.

L'ecstasy, drogue inoffensive, est donc une idée erronée.

Il faut rechercher une exposition à la MDMA chez tout individu jeune présentant, une hémorragie cérébrale, une hépatite aiguë, une hyponatrémie ou toute autre manifestation évoquée ci-dessus.

Les pathologies médicales et psychiatriques engendrées par l'usage de la MDMA n'affectent qu'une minorité d'individus. On peut alors se demander si ce risque est induit par le simple usage ou bien par l'existence de prédispositions individuelles.

NEUROTOXICITÉ CHRONIQUE

I- GÉNÉRALITÉS

C'est à partir de 1985 que plusieurs laboratoires de recherches s'intéressent à l'ecstasy, afin d'étudier son mode d'action et sa toxicité. Cette année correspond également à l'apparition de la première publication faisant état de la toxicité de la MDA sur les terminaisons nerveuses du système sérotoninergique chez le rat. Deux ans plus tard, ce phénomène sera démontré avec la MDMA par la même équipe de recherche, puis par d'autres études dans la première moitié des années 90, sur différentes espèces animales. **(53-104)**

Tous ces travaux imputent à la MDMA des effets neurotoxiques agissant essentiellement sur les neurones sérotoninergiques. Les neurones dopaminergiques, quant à eux, seraient épargnés. Il s'agirait donc d'une neurotoxicité sélective. **(53-132)**

Cependant, toutes les expériences animales affirmant l'existence de neurodégénérescence ont été réalisées avec des doses très importantes de MDMA, par rapport aux posologies habituellement rencontrées chez les usagers. Le mode d'administration est lui aussi sujet à polémique, car la plupart des études utilisent l'injection sous-cutanée ou intra-péritonéale, mode bien différent de celui utilisé chez l'homme. **(115)**

L'extrapolation à l'homme doit être ainsi prise avec beaucoup de précautions. Néanmoins, en démontrant la survenue de dégâts neurologiques pouvant lui être imputables, ces études présentent l'avantage de démentir l'innocuité de cette drogue.

Prise de manière répétée, l'ecstasy serait un produit hautement neurotoxique, détruisant des neurones et provoquant des altérations cellulaires irréversibles. Chez les consommateurs réguliers, on constate fréquemment des troubles cognitifs (troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire), ainsi que des troubles de la

personnalité d'origine psychotique ou névrotique. Il est donc légitime de rechercher un lien de cause à effet, puisque qu'un déficit fonctionnel de la transmission sérotoninergique cérébrale est l'une des causes de la dépression chez l'homme. L'usage répété d'ecstasy pourrait donc être responsable d'une sensibilité rémanente à certaines affections dépressives, comme la lassitude, la fatigue ou la tristesse. (4)

L'ecstasy pourrait également faciliter la survenue d'un syndrome démentiel, mais ce phénomène reste actuellement totalement hypothétique.

La toxicité à long terme de l'ecstasy correspondrait à une diminution de la fonction sérotoninergique, et, d'après les expériences animales, on distingue deux étapes : (65)

- une phase aiguë réversible, correspondant à une déplétion endogène en sérotonine, dépendant de plusieurs mécanismes et se traduisant par une modification des principaux marqueurs sérotoninergiques :

=> épuisement des stocks en sérotonine

=> inhibition transitoire de la tryptophane hydroxylase

=> diminution de l'acide 5-hydroxyindole acétique(5-HIAA)

=> variations de la densité des récepteurs 5-HT post-synaptiques

- une phase neurotoxique, correspondant à une dégénérescence neuronale. Elle ne survient pas obligatoirement, car elle nécessite une consommation abusive de MDMA, en fréquence et en quantité. Dans ce cas, on a pu constater des variations anormales des marqueurs du système sérotoninergique, laissant supposer une altération des axones avec :

=> diminution des sites de recapture de la sérotonine

=> diminution des auto-récepteurs 5-HT 1A

II DÉPLÉTION SÉROTONINERGIQUE

II-1 Libération des stocks en sérotonine

Au cours des premières heures suivant l'administration de MDMA, le premier

effet observé est une augmentation de la fonction sérotoninergique. La MDMA pénètre dans le neurone grâce aux sites de recapture de la sérotonine et provoque une vidange des réserves de sérotonine stockées au niveau des vésicules cytoplasmiques. (19) Cette libération induit alors une forte stimulation des récepteurs pré et post-synaptiques.

Cette phase engendre une déplétion corticale en sérotonine, mais le taux de ce neuromédiateur se normalise généralement en 24 heures voire en quelques jours si la posologie est forte. (19)

Au cours des jours suivants, une deuxième phase de déplétion en sérotonine a été fréquemment observée chez le rat ou le singe, dans la plupart des régions cérébrales innervées par des terminaisons nerveuses sérotoninergiques. L'ampleur de cette déplétion est également variable selon les doses utilisées, allant de 40 à 90 % et pouvant persister de quelques jours à quelques mois. Il faut donc attendre un délai variable pour constater une reconstitution des stocks. (23-53-65-104-142)

Cette deuxième déplétion est renforcée par l'inhibition irréversible de la tryptophane hydroxylase.

II-2 Inhibition de la tryptophane hydroxylase (TPH) (19)

La tryptophane hydroxylase est une enzyme essentielle dans la synthèse de la sérotonine. Son inactivation par la MDMA est irréversible et est constatée lors de l'injection unique d'une dose de 10 à 15 mg/kg. Elle affecterait 30 à 60% de l'activité de la tryptophane hydroxylase, et celle-ci ne serait restaurée qu'après deux semaines avec resynthèse de cette enzyme.

Cette inhibition peut s'expliquer :

- par une action directe de la MDMA sur l'enzyme ou de manière indirecte par le biais d'un de ses métabolites qui inactiverait la TPH par un phénomène oxydatif dû à des radicaux libres. (15-130)

- par une adaptation physiologique de l'activité de synthèse de la sérotonine, en réponse à l'augmentation soudaine du taux de sérotonine cérébrale dans la fente synaptique. Cette adaptation s'effectuerait par une stimulation des autorécepteurs.

II-3 Diminution de l'acide 5 hydroxyindole acétique ou 5-HIAA (23-69-104)

Une diminution significative de la 5-HIAA (métabolite principal de la 5-HT) est observée dans les premières heures.

Ce phénomène semble initialement corrélé à l'inhibition, par la MDMA, des monoamines oxydases A et B (MAO A, MAO B), qui sont les deux enzymes de dégradation des monoamines telles que la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine. Cette action renforce d'ailleurs les signes sérotoninergiques initiaux.

Dans un second temps, la diminution de l'acide 5 hydroxyindole acétique reflète la diminution du taux de sérotonine.

II-4 Variations de la densité des récepteurs 5-HTA1 post-synaptiques

Lors de la libération massive de sérotonine, le neurone post-synaptique répond par une diminution de l'expression de ses récepteurs, en particulier 5-HTA1. Puis, dans un second temps, lorsque survient la déplétion en sérotonine cérébrale, on assiste à une augmentation de la quantité de ces mêmes récepteurs. (53)

III PHASE NEUROTOXIQUE

III-1 Variation de paramètres neurobiologiques attestant d'une dégénérescence neuronale.

Certains marqueurs biochimiques du système sérotoninergique peuvent témoigner de l'existence de profondes altérations concernant le métabolisme de la

sérotonine. D'autres marqueurs synaptiques, par leurs variations quantitatives, laissent supposer une altération des neurones, et en particulier de l'intégrité de leur axone.

III-1-1 Diminution des sites de recapture de la sérotonine

L'utilisation de la tomographie à émission de positrons (PET scan) permet d'évaluer l'état du système sérotoninergique et de visualiser son activité chez des êtres vivants. Cette technique étudie la fixation d'un radio-ligand qui se lie de manière sélective sur les sites de recapture de la sérotonine. On a ainsi pu objectiver, chez le babouin, une diminution de la concentration des sites de recapture dans toutes les régions cérébrales, avec des intensités différentes, et ce jusqu'à 40 jours après l'administration de MDMA. La répétition de cet examen à 12 mois montre la persistance d'anomalies, avec des concentrations variables. Ces constatations ont ensuite été confirmées par l'étude histologique post-mortem. **(119)**

III-1-2 Diminution des auto-récepteurs 5-HTA 1

Il existe deux types de récepteurs 5HTA 1 :

- les auto-récepteurs inhibiteurs (inhibe la libération de 5-HT)
- les récepteurs post-synaptiques

La MDMA agit de manière opposée sur ces deux récepteurs, diminuant les auto-récepteurs et augmentant les autres. **(2)**

III-1-3 Conclusion

Ces deux modifications neurobiologiques semblent associées à un changement de concentrations cérébrales en sérotonine et/ou résultent d'un phénomène compensatoire dû à la perte de neurones sérotoninergiques.

Malheureusement, les perturbations biochimiques constatées ne suffisent pas à tout expliquer et la suspicion de dégénérescence neuronale semble se confirmer par d'autres types d'études.

III-2 Études histologiques

In vivo chez le rat et le singe, de profondes altérations morphologiques ont été mises en évidence. Ainsi, l'hypothèse d'une destruction des terminaisons sérotoninergiques après une administration chronique de MDMA est confirmée grâce à l'emploi de techniques neurochimiques, immunocytochimiques et microscopiques. **(104)**

III-2-1 Distribution des lésions

Les lésions sérotoninergiques créés 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.

Une susceptibilité dépendante du type de neurone sérotoninergique est évoquée, puisqu'il semble que certains neurones aux fines terminaisons axonales soient plus exposés aux effets toxiques de la MDMA que les neurones possédant des terminaisons plus épaisses. La répartition de ces deux types de neurones sérotoninergiques est variable selon les régions cérébrales, ce qui peut expliquer qu'une région comme l'hypothalamus, riche en fibres épaisses, soit souvent moins touchée que d'autres. Cette sensibilité différente pourrait être due à une variabilité de la densité des transporteurs de la sérotonine ou de l'affinité de la MDMA différente pour ces derniers. **(65-142)**

III-2-2 Dégénérescence et régénération des neurones sérotoninergiques

Les lésions affectent surtout les terminaisons axonales et peu les corps cellulaires, les paramètres sérotoninergiques ne variant pas ainsi dans les régions riches en corps cellulaires. La MDMA épargnant relativement les corps cellulaires, les neurones endommagés peuvent repousser. Le degré et le temps de récupération observés dépendent de la dose, du rythme d'administration, de la région cérébrale

considérée et enfin de l'espèce étudiée. (142)

Ces données laissent supposer que les dommages soient réversibles. Cependant, on peut constater que chez le singe, 18 mois après une intoxication chronique, la réinnervation semble incomplète et anarchique, ceci étant peut-être dû au fait que les corps cellulaires ne puissent émettre que de courts prolongements n'atteignant jamais les régions éloignées.(43-45) Ainsi, si la dégradation des terminaisons sérotoninergiques chez l'homme s'avère réelle, il semble peu probable que celles-ci retrouvent leur intégrité morphologique et fonctionnelle. (53)

Cette réinnervation plus ou moins anarchique pourrait être à l'origine de perturbations comportementales durables et plus ou moins sévères. De même, un usage régulier d'ecstasy pourrait favoriser la survenue ultérieure d'une démence.

III-3 Mécanismes

Il semble que le système de recapture de la sérotonine joue un rôle prédominant dans la dégénérescence des neurones, puisque l'utilisation de bloqueurs sélectifs de cette recapture, tels la fluoxétine ou le citalopram, empêche l'apparition de lésions sérotoninergiques.

L'atteinte sélective des neurones sérotoninergiques serait due à une substance toxique, générée par la MDMA. Celle-ci entrerait donc préférentiellement dans les fibres sérotoninergiques, via le système de recapture de la 5-HT. Il ne s'agit probablement pas d'une action directe de la MDMA, car son injection au niveau du cerveau ne provoque aucune dégénérescence. (15)

Plusieurs hypothèses sont proposées :

- la toxine est un métabolite neurotoxique de la MDMA : En 1992, des recherches étudient la neurotoxicité de 17 métabolites. Seule la 2,4,5 trihydroxyméthamphétamine injectée directement dans le cerveau provoque des lésions sérotoninergiques. mais cette substance s'attaque également au système dopaminergique, agression qui n'existe pas avec la MDMA. (53-132)

-le stress oxydatif :

L'inactivation de la tryptophane hydroxylase, enzyme clef dans la synthèse de la sérotonine, est secondaire à une oxydation. Cette oxydation témoigne de l'arrivée de composés oxydants toxiques au niveau des terminaisons sérotoninergiques.

La formation de radicaux libres peut s'expliquer par :

- l'oxydation et la désamination de la dopamine

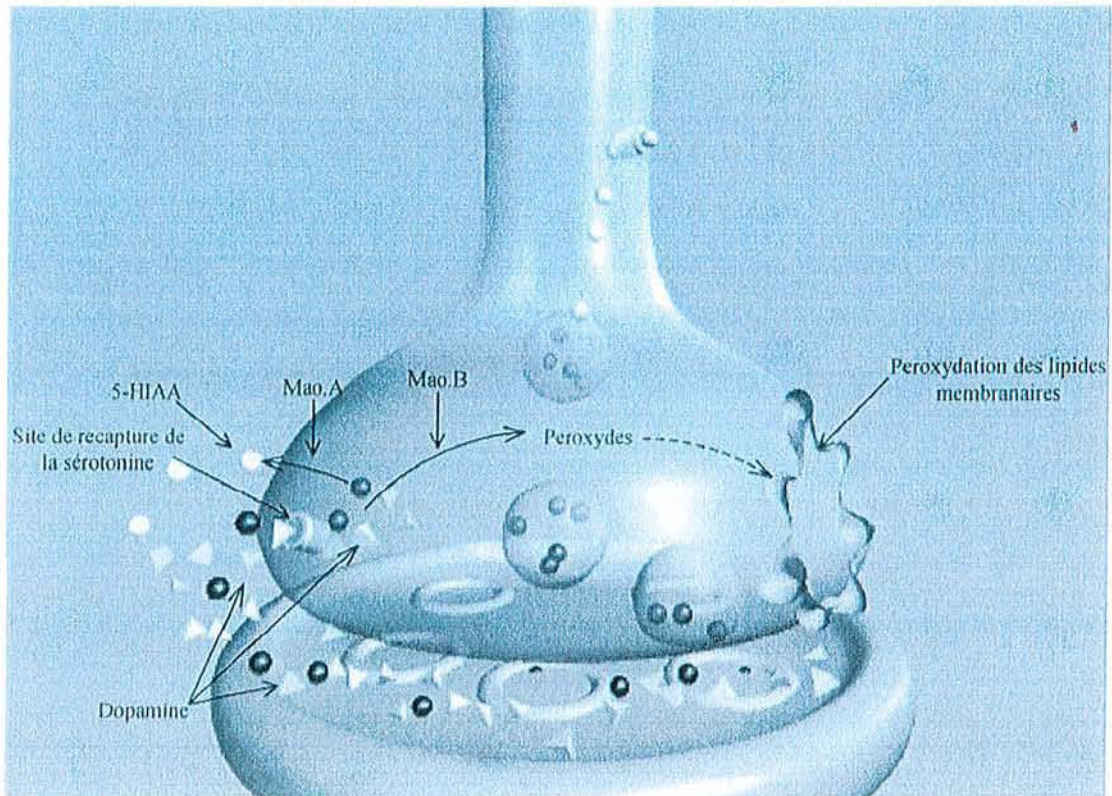
La dopamine pourrait jouer un rôle majeur dans la neurotoxicité. En épuisant artificiellement les stocks neuronaux de dopamine, on empêche la survenue de lésions sérotoninergiques, lésions qui sont aggravées en revanche lorsque l'on administre de la L DOPA, précurseur de la dopamine. La MDMA joue un rôle peu important mais qui peut être déterminant sur le système dopaminergique. La dopamine pénétrerait au niveau des neurones sérotoninergiques, puis, par une tendance à l'auto-oxydation et la désamination par la MAO-B, ce neuromédiateur générerait des métabolites cytotoxiques en formant des quinones et des radicaux libres comme la 6 hydroxy-dopamine. La dopamine pourrait donc jouer un rôle d'intermédiaire ou de facteur neurotoxique. (97-130-132)

- un ou plusieurs métabolites de la MDMA

La MDMA peut être transformée en dérivés catéchols et en quinones. Leur oxydation conduit à la formation de radicaux libres potentiellement neurotoxiques.

La dégénérescence neuronale s'effectue probablement lorsque la capacité des tissus cérébraux à capter ces radicaux libres est dépassée. Il se produit alors une peroxydation lipidique et des lésions oxydatives au niveau de la membrane phospholipidique de la cellule nerveuse. (23-123-130)

Figure n°6 : Peroxydation lipidique et lésions oxydatives présynaptiques (137)



III-4 Études chez l'homme

Actuellement, il n'existe pas de méthode d'évaluation directe des dégâts occasionnés chez l'être humain. La neurotoxicité suspectée de la MDMA repose donc sur des constatations indirectes.

III-4-1 Modifications cellulaires in vitro de cellules humaines

Le caractère neurotoxique de la MDMA chez l'homme a été constaté initialement in vitro. Grâce à des cultures sérotoninergiques constituées à partir de lignées placentaires, une diminution du processus de croissance et du nombre des cellules a été observée, avec : (128)

- perturbations morphologiques au niveau du noyau et de la membrane
- fragmentation de l'ADN intranucléosomal
- altération du cycle cellulaire.

III-4-2 Mesure des concentrations de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien (LCR). (87-89)

MAC CANN et coll. ont rapporté qu'il existe une diminution significative de 25 % de la concentration du métabolite principal de la sérotonine, la 5-H.I.A.A, au niveau du LCR de 30 usagers réguliers (au moins 25 prises d'ecstasy, abstinents depuis 15 jours et sans antécédents psychiatriques). Cette diminution, déjà constatée chez le singe dans des conditions similaires, laisse supposer une altération du métabolisme de la sérotonine à moyen terme, puisque ces valeurs sont retrouvées après deux semaines d'abstinence. (119) Il existerait donc une déplétion subclinique en sérotonine.

III-4-3 Étude morphologique par imagerie cérébrale

Grâce à la PET SCAN, une étude a comparé la concentration des sites de recapture de la sérotonine chez d'anciens consommateurs chroniques et intensifs de MDMA et des sujets n'en ayant jamais utilisé. Les auteurs retrouvent une diminution significative, à la fois régionale et globale, du taux de sites de recapture de la sérotonine dans le cerveau des usagers et affirment que celle-ci serait proportionnelle à l'importance de la consommation antérieure. Ces résultats semblent ainsi mettre en évidence une atteinte à moyen terme des neurones sérotoninergiques, sans pouvoir confirmer qu'elle soit irréversible. (90)

Néanmoins, cette diminution des sites de recapture pourrait être une adaptation physiologique consécutive à l'exposition chronique à un agoniste sérotoninergique comme la MDMA. Cependant, cette étude déjà réalisée chez le babouin, avec autopsies, a montré des lésions sérotoninergiques avérées.

III-4-4 Modifications fonctionnelles et comportementales

Les perturbations retrouvées impliquent généralement plusieurs fonctions cérébrales sous contrôle sérotoninergique (humeur, anxiété, appétit, sommeil, agressivité).

Des déficits cognitifs ont été objectivés lors de tests psychométriques. Les lésions sérotoninergiques se traduiraient donc initialement par des altérations subcliniques des fonctions cognitives, ne devenant manifestes qu'ultérieurement, par atteinte d'un certain seuil ou association à d'autres facteurs comme le vieillissement. **(4-53)** Des lésions irréversibles pourraient donc rester longtemps infracliniques.

Plusieurs études mettent ainsi en évidence des troubles de la mémoire immédiate et retardée chez les usagers réguliers d'ecstasy. Toutefois, l'imputabilité de la MDMA est difficile à affirmer puisque la plupart de ces études incluent des polyconsommateurs. **(87-108)**

On rapporte également des troubles de l'humeur **(9-134)** et du sommeil, avec un temps de sommeil total plus court et une phase paradoxale plus longue.**(3)**

III-4-5 Examen anatomo-pathologique du cerveau post-mortem

Des études post-mortem chez l'homme ont montré des dégénérescences neuronales, notamment au niveau du locus coeruleus et du globus pallidus. Néanmoins, ces lésions ne sont pas spécifiques de la MDMA, et peuvent survenir à la suite de la prise d'autres drogues (MDA, amphétamine, éphédrine...). **(96-131-135)**

Récemment, l'autopsie cérébrale d'un usager chronique d'ecstasy (depuis 9 ans avec une intensité croissante) a mis en évidence une diminution de 50 à 80 % du taux de 5HT et de son métabolite la 5-HIAA dans différentes régions cérébrales, en comparaison avec des sujets contrôles. **(74)** Bien que cette autopsie confirme la variation de sérotonine et de son métabolite, il n'existe pas d'étude histologique affirmant ou non l'existence de dégénérescence sérotoninergique après une longue exposition à l'ecstasy.

IV SYNTHÈSE

La MDMA induit de profondes perturbations au niveau du système

sérotoninergique, avec notamment une déplétion de son neuromédiateur; la sérotonine. Il existe également une diminution de l'activité de la tryptophane hydrolase, enzyme nécessaire à sa synthèse, ainsi que de ses sites de recapture et de ses récepteurs post-synaptiques. A terme, une lente dégénérescence des neurones sérotoninergiques s'installe.

La perte de neurones sérotoninergiques ne conduit pas nécessairement à des troubles comportementaux flagrants, mais peut provoquer une intensification et une accentuation de certains traits de la personnalité des usagers.

Par ailleurs, les études concernant d'autres types de neurotransmission (dopaminergique, et noradrénergique) n'ont révélé aucune modification de leurs marqueurs biochimiques dans l'ensemble des zones cérébrales étudiées. Ceci suppose l'absence de dégénérescence de leurs propres neurones.

La sensibilité des terminaisons nerveuses sérotoninergiques à la MDMA varie beaucoup d'une espèce à l'autre, et à l'intérieur d'une même espèce. Cependant, si la déplétion sérotoninergique et la dégénérescence des terminaisons nerveuses sont démontrées chez l'animal et fortement suspectées chez l'homme, leurs origines sont le plus souvent incomplètement expliquées.

Si le mécanisme exact de la neurotoxicité n'est pas établi, l'implication d'un processus oxydatif semble à présent le plus probable. Il reste néanmoins à déterminer la chronologie de ces événements et le mécanisme précis à l'origine de la dégénérescence axonale. Une telle connaissance est indispensable, afin d'anticiper, voire de corriger les méfaits de cette nouvelle drogue.

Ainsi, une étude récente affirme que l'emploi d'un antioxydant comme l'acide ascorbique diminuerait la formation de radicaux libres induits par la MDMA. (127)

Actuellement, il n'est pas évident de démontrer la neurotoxicité de l'ecstasy chez l'homme, l'existence d'une neurodégénérescence est seulement fortement suspectée. Des investigations doivent donc être poursuivies chez l'être humain.

ATTEINTES NEUROLOGIQUES AIGUËS

I INTRODUCTION

Tout comme la consommation de cocaïne et d'amphétamines, l'usage de l'ecstasy a été rattaché ces dix dernières années à l'apparition croissante d'accidents vasculaires cérébraux chez les sujets jeunes. Il est donc légitime de se demander s'il existe une relation entre la survenue de tels accidents et l'usage de ces substances, et s'il existe une prédisposition individuelle associant des facteurs de risques et/ou des anomalies vasculaires.

Les complications neurologiques aiguës sont multiples et variées. Une revue de la littérature recense ainsi des effets modérés, tels une hyperreflexie, des myoclonies, un nystagmus, une mydriase, et de nombreuses autres atteintes neurologiques potentiellement létales. **(5-96)**

Le cas clinique ci-dessous illustre parfaitement la possibilité de la survenue d'une hémorragie cérébrale isolée chez un sujet sain sans anomalie préexistante, et chez qui la présence de dérivés amphétaminiques a été confirmée par l'analyse toxicologique.

II OBSERVATION

Monsieur D. est un jeune homme âgé de 22 ans au moment des faits. Il est célibataire, habite chez sa mère divorcée, et possède un CAP de coiffeur.

Ses antécédents médicaux se limitent à une appendicectomie, une tympanoplastie et un souffle cardiaque fonctionnel connu de longue date.

Ses habits sont marqués par des activités diverses comme le ski, le roller, la musique, et les sorties en discothèque. On note également un tabagisme à 15 cigarettes

par jour depuis 7 ans et la prise occasionnelle d'ecstasy depuis 18 mois.

Il est droitier.

L'histoire débute un samedi soir (J0). Monsieur D. s'apprête, en compagnie de plusieurs amis, à passer la nuit en discothèque. Pour agrémenter cette sortie, ils décident de prendre chacun un comprimé d'ecstasy, tous assortis d'un logo à l'effigie de "POPEYE".

Peu de temps après sa prise (environ une heure), Monsieur D. est sujet à des céphalées d'apparitions brutales, accompagnées d'une symptomatologie digestive à type de nausées, vomissements, puis d'un déficit sensitivomoteur incomplet du membre supérieur droit. Son entourage ne remarque ni l'existence d'une atteinte faciale ni celle d'un trouble phasique. Le patient ne s'inquiète pas trop, rentre chez lui et se couche. C'est au réveil, le dimanche matin vers 11 heures, qu'il constate une paralysie de son hémicorps droit et des difficultés à s'exprimer. Il est vu alors par le médecin de garde de son canton qui l'adresse rapidement au Service des Urgences le plus proche.

A son admission, l'examen clinique retrouve un patient conscient avec un Glasgow côté à 15, une apyrexie, une TA à 14/8, une fréquence cardiaque à 102 et une SaO₂ à 99 %. Du point de vue neurologique, il est constaté une aphasie motrice type de Broca, un déficit moteur complet de l'hémicorps droit associé à un déficit sensitif partiel avec conservation de la sensibilité superficielle. Le reste de l'examen s'avère sans particularités. Il n'existe pas de point d'injection.

La réalisation d'une tomодensitométrie cérébrale sans injection met en évidence une volumineuse lésion hétérogène, spontanément hyperdense, de la convexité hémisphérique frontopariétale gauche, exerçant un léger effet de masse sur les structures adjacentes. Cet hématome intracérébral, mesurant 3 cm X 5 cm, est situé au niveau capsulo-lenticulaire gauche.

Image n° 1: TDM cérébral J1



Le bilan biologique réalisé en urgence (NFS, ionogramme, urée, créatinine, protidémie, bicarbonate, cholestérolémie, triglycérides, acide urique, transaminases et bilirubines) ne révèle pas d'anomalies. L'étude de l'hémostase retrouve des plaquettes à $176\ 000/\text{mm}^3$, un TQ à 65 % et un TCA à 28 secondes. Compte tenu du contexte, des prélèvements sanguins à visée toxicologique sont réalisés.

L'électrocardiogramme inscrit un rythme sinusal régulier à 100/mn, sans trouble de la conduction, ni de la repolarisation.

Le jour même, le patient est transféré dans un service de neurologie du CHU de Nancy. Un nouvel examen clinique confirme l'état de conscience initial, une aphasie motrice, une hémiparésie droite associée à une paralysie faciale droite centrale, une hémianopsie latérale homonyme droite, une hypoesthésie superficielle et profonde, une déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche. La tension artérielle est à 140/80 mmHg, la fréquence cardiaque à 100/mn. Le patient se plaint de céphalées.

L'évolution secondaire est alors la suivante :

J1

L'état neurologique est stable. Une série d'examens biologiques est demandée et s'avère sans particularités :

- NFS, VS, PCR : 5,6 mg/l
- D-Dimères: 285, PDF: < 10, Fibrinogène: 2,2 g/l, TQ: 60 %, TCA: 34/35 (Rq: un contrôle le jour même retrouvera un TQ à 76 % et un TCA à 31/37).
- facteur V: 74 %, Facteur II: 78 %, Facteur VII + X : 63 %
- antithrombine III, protéine S et C
- électrophorèse des protéines sériques, cryoglobulinémie, fraction C3 et C4 du complément, complexes immuns circulants
- sérologie HIV 1 et 2, TPHA/VDRL
- apolipoprotéine A1 et B, cholestérol et triglycérides
- réaction Latex Waler Rose, recherche de facteurs rhumatoïdes
- recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, anti-nucléaires, anti-mitochondries, anti-DNA natifs et anti-muscles lisses.

La recherche de toxiques retrouve la présence d'amphétamines à 207 nmol/l (0.027 mg/l) au niveau sanguin, et, au niveau urinaire la présence d'amphétamines à 7400 nmol/l (0.96 mg/l), de MDMA à 2901 nmol/l (0.55 mg/l) et de MDA à 709 nmol/l (0.12 mg/l).

J2

Une artériographie cérébrale est réalisée. Elle est normale.

J4

Un contrôle scannographique constate la stabilité de l'hématome intracérébral profond, capsulo-lenticulaire gauche.

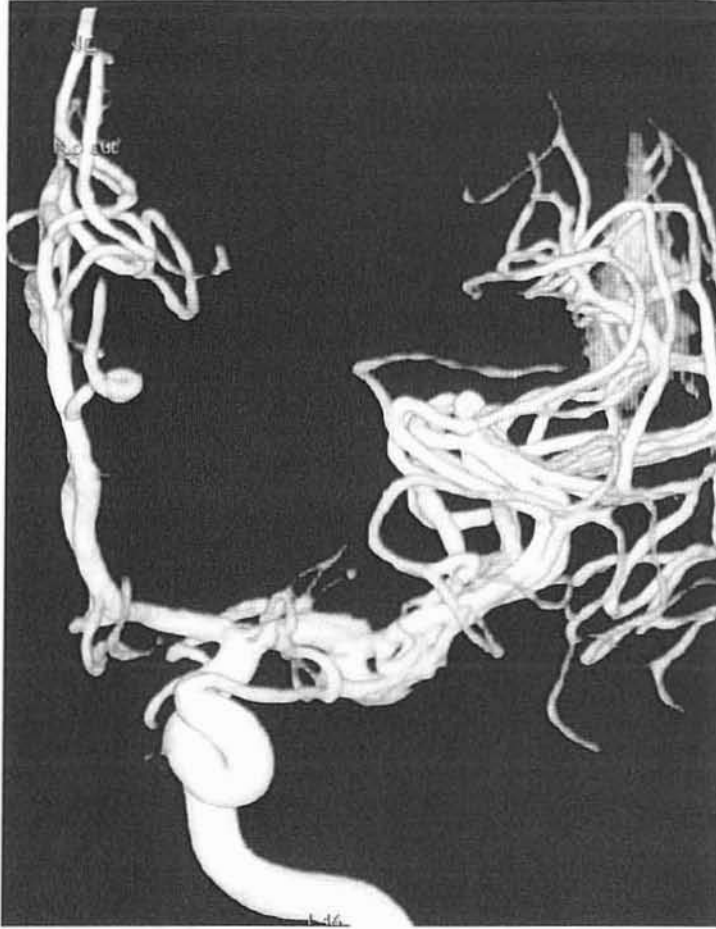
J11

Un nouveau contrôle scannographique affirme une régression progressive de l'hématome.

J12

Une échographie cardiaque transthoracique retrouve un ventricule gauche normokinétique, ne visualise ni thrombus, ni végétation intra-cavitaire, ni valvulopathie. Ces résultats sont confirmés trois jours plus tard par une échographie cardiaque transoesophagienne.

Image n° 2 : Angiographie de la carotide interne gauche à J2



J16

Le patient est transféré dans un centre de rééducation.

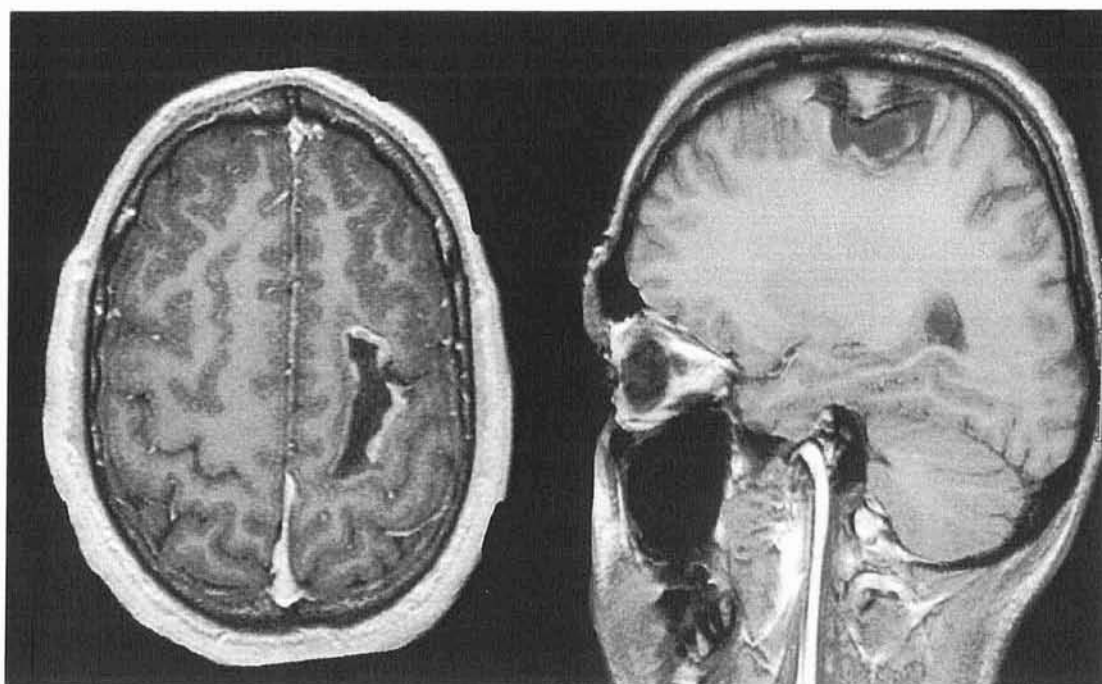
A 6 semaines

Le scanner cérébral confirme la résorption progressive de l'hématome, avec disparition de tout effet de masse. L'artériographie ne met en évidence aucune anomalie, aussi bien dans l'axe carotidien interne, qu'au niveau du territoire de la carotide externe homolatérale (gauche). Du point de vue clinique, le patient ne présente plus de trouble phasique, mais il persiste une hémiparésie droite.

A 6 mois

Une IRM ne visualise que des séquelles d'hématome du centre semi-ovale gauche et élimine toute malformation artério-veineuse susceptible de favoriser une hémorragie intracrânienne.

Image n° 3 : IRM à 6 mois



L'évolution est lente mais favorable, caractérisée par une récupération importante aussi bien des troubles phasiques que des troubles sensitivomoteurs de l'hémicorps droit. Après une rééducation bien menée, Monsieur D. ne présente comme séquelles qu'un déficit moteur distal des membres supérieur et inférieur droits, avec spasticité du triceps.

Il est alors traité par baclofène 10 mg (LIORESAL® : 3 cp/j).

Ensuite l'évolution est simple, en dehors de la survenue, au dixième mois, d'une crise partielle tonico-clonique du membre supérieur droit, suivie d'une crise généralisée, dans un contexte de dette de sommeil et de prise d'alcool modérée. Un scanner cérébral avec et sans injection retrouve alors une hypodensité du centre semi-ovale gauche séquellaire, sans nouvel épisode hémorragique. Le patient a donc présenté une épilepsie cicatricielle, motivant l'instauration d'un traitement anti-épileptique par valproate de sodium (DEPAKINE 500 CHRONO®).

Actuellement, Monsieur D. a repris une vie "normale". Il suit une formation d'infographiste, en raison d'un manque de dextérité du membre supérieur droit, l'empêchant de reprendre son activité antérieure de coiffeur.

III PATHOLOGIES RENCONTRÉES

Sur le plan neurologique, la prise d'ecstasy peut se compliquer de différentes manifestations cliniques.

III-1 Convulsions

Les sujets épileptiques s'exposent, lors de la prise d'ecstasy, à de nouvelles crises convulsives. Le plus souvent généralisées, elles peuvent être partielles et parfois dégénérer en état de mal épileptique. Elles sont favorisées essentiellement par les conditions de prise et les lieux de consommation : **(8-111)**

- agression visuelle
- carence de sommeil
- abus d'alcool
- hyperthermie.

Des crises convulsives, dites de "novo", ont été observées, mais celles-ci témoignaient de lésions neurologiques sous-jacentes (œdème, thrombose, ischémie, hémorragie et vascularite).

III-2 Oedème cérébral

Comme nous l'avons vu précédemment, cette complication se rencontre lors des hyponatrémies sévères. Son diagnostic est fait par le scanner cérébral. Cliniquement, elle se traduit souvent par des convulsions ou des troubles de la conscience plus ou moins marqués.

III-3 Thromboses du sinus veineux cérébral

La symptomatologie clinique est celle de l'hypertension intracrânienne associant des céphalées pulsatiles, des nausées, des vomissements, une photophobie et un œdème papillaire. Elle peut s'accompagner de troubles de la conscience et de signes focaux, si la thrombose intéresse les veines corticales. La tomodynamométrie cérébrale

peut s'avérer normale ou montrer, après injection, une prise de contraste hyperdense de la faux du cerveau, de la tente du cervelet ou des sinus latéraux. Il existe une élévation de la protéinorachie à la ponction lombaire. Le diagnostic est confirmé par une angiographie révélant une thrombose veineuse. (110)

Cette complication, rencontrée chez les consommateurs d'amphétamines, résulterait de l'association d'une déshydratation majeure et d'un effet thrombogène propre à la MDMA. (110)

III-4 Accidents vasculaires ischémiques (57-82)

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques peuvent être secondaires à la prise de dérivés amphétaminiques ou de drogues sympathomimétiques comme la cocaïne, la phénylpropanolamine, la phentermine, l'éphédrine ou la pseudo éphédrine. (57) Pour l'ecstasy, les accidents vasculaires ischémiques rapportés dans la littérature sont apparus au bout d'une heure (57-82) ou de façon retardée, après 36 heures. (5)

Les étiologies de ce type d'accident sont multiples bien que certaines ne soient encore qu'hypothétiquement liées à la prise de MDMA. On incrimine ainsi :

- un mécanisme embolique, par trouble du rythme cardiaque ou coagulopathie
- un mécanisme thrombotique, par artérite inflammatoire ou dissection artérielle
- un spasme vasculaire, par libération massive de sérotonine, amine vasoconstrictrice la plus puissante au niveau du système nerveux central, qui agirait sur les muscles lisses des artères de petits calibres. (57)

III-5 Hémorragies intracérébrales et/ou sous arachnoïdiennes (134)

La symptomatologie apparaît généralement rapidement, en quelques minutes après la prise, mais elle peut, là aussi, survenir ultérieurement. L'hémorragie se traduit le plus souvent par un saignement au sein du parenchyme cérébral, pouvant parfois s'étendre au niveau du système ventriculaire ou au niveau des espaces sous-arachnoïdiens. Parfois, l'hémorragie est si importante, qu'il est possible d'observer un

œdème périphérique et/ou une dilatation ventriculaire avec effet de masse. (120) Ce tableau évolue généralement très rapidement vers le décès, par compression des structures mésodiencephaliques. (66)

Par ailleurs, l'existence de multiples hémorragies focales, découvertes lors d'autopsies, est souvent mise en relation avec un syndrome hémorragique (CIVD) ou un œdème cérébral. (96)

Dans la quasi-totalité des cas rapportés, la clinique est assez classique :

- installation brutale de céphalées diffuses, associées à des nausées et vomissements
- syndrome méningé (si le sang gagne l'espace sous- arachnoïdien)
- constitution progressive d'un déficit neurologique
- possible survenue de troubles de la conscience, allant de l'obnubilation au coma

III-6 Vascularites

Les vascularites, comme les hémorragies intracérébrales ou sous-arachnoïdiennes, sont des complications connues mais rares de l'intoxication chronique aux amphétamines. (120) Du point de vue histologique, il existe un aspect d'angéite nécrosante, avec : (92-124)

- nécrose des fibres musculaires lisses de la média
- présence de fibres de collagènes, remplaçant les tissus musculaires et élastiques
- infiltration leucocytaire
- parois minces, avec des dilatations anévrismales nodulaires (micro-anévrismes).

Un cas de vascularite est décrit après l'usage d'un comprimé d'ecstasy, mais la preuve toxicologique de la présence de MDMA n'a pas été apportée. (13)

IV DISCUSSION

IV-1 Introduction

La discussion va porter essentiellement sur la complication neurologique illustrée par notre observation: l'hémorragie intracérébrale.

Nous nous attacherons à détailler les différentes hypothèses pouvant conduire à la survenue d'une telle complication dans les suites d'une exposition à l'ecstasy.

Enfin, nous essayerons d'estimer de façon objective l'imputabilité de la MDMA dans l'apparition des accidents neurologiques aigus.

IV-2 Rappels

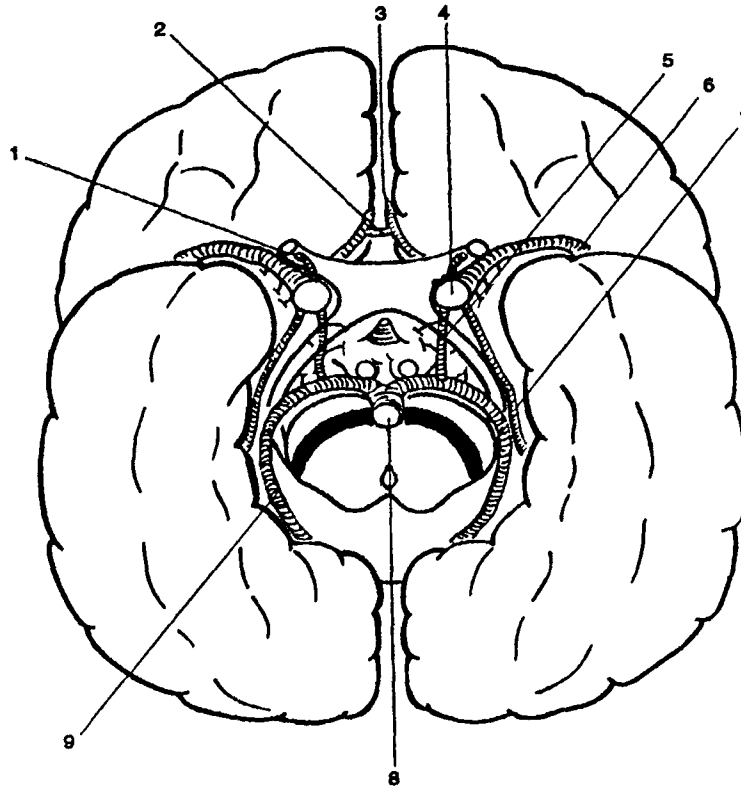
IV-2-1 Les hémorragies cérébrales non traumatiques du sujet jeune.

Chez le sujet jeune, les hémorragies intracérébrales peuvent avoir plusieurs étiologies : **(20)**

- hypertension artérielle maligne; lors de poussées hypertensives, l'hémorragie est due à la rupture de microanévrismes développés sur les petites artéριοles
- malformations artério-veineuses (cavernome, fistule, télangiectasie, angiome)
- anévrismes
- vascularites
- infectieuses (méningites purulentes, méningo-encéphalites)
- tumeurs cérébrales, adénome hypophysaire
- coagulopathies
- toxiques: amphétamines, cocaïne
- idiopathiques (10 % des cas).

IV-2-2 Le polygone de Willis

Figure n° 9 : Le polygone de Willis



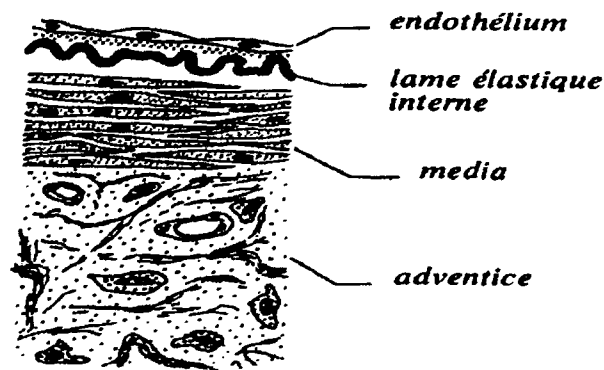
1 : Art ophtalmique. 2 : Art communicante antérieure. 3 : Art cérébrale antérieure. 4 : Art carotide interne. 5 : Art communicante postérieure. 6 : Art sylvienne. 7 : Art choroïdienne antérieure. 8 : Tronc Basilaire. 9 : Art cérébrale postérieure

IV-2-3 Histologie des artères cérébrales (20)

La paroi normale d'une artère intracrânienne est constituée :

- d'une intima, contenant des cellules endothéliales, une lame basale et une lame élastique interne (fibres d'élastine)
- d'une média, composée de cellules musculaires lisses et de quelques fibres de collagène
- d'une adventice, constituée de fibres de collagène
- on note l'absence de lame élastique externe contrairement aux autres artères périphériques.

Figure n° 10 : coupe histologique d'une artère cérébrale



IV-3 Mécanisme des accidents vasculaires hémorragiques dans les suites d'une exposition à l'ecstasy

IV-3-1 Rôle de l'ischémie

L'embolie et la thrombose sont des causes classiques d'accidents vasculaires ischémiques. Leurs étiologies sont multiples, et certaines comme nous l'avons déjà vu, peuvent être induites par la prise de dérivés amphétaminiques dont la MDMA.

L'existence d'un spasme artériel pourrait également être responsable d'une ischémie, faisant alors le lit d'une hémorragie cérébrale.

Cette hypothèse est bien illustrée par une étude chez le rat où il a été démontré qu'une injection d'amphétamines engendrait une augmentation : (112)

- du débit sanguin cérébral moyen
- du recrutement des capillaires cérébraux (en temps normal, la totalité des capillaires n'est pas perfusée).

Les amphétamines entraînent donc une réponse vasculaire et micro-vasculaire. On sait que le débit sanguin cérébral est influencé par la consommation neuronale en glucose et en oxygène. On en déduit ainsi que les amphétamines augmentent le métabolisme cérébral. On sait également qu'elles ont une action directe vasoconstrictrice mais que celle-ci semble être de courte durée, car elle est rapidement dépassée par l'augmentation du métabolisme cérébral, qui entraîne une vasodilatation

et une augmentation de la perfusion des capillaires. (112)

On peut donc distinguer deux étapes pouvant aboutir à une hémorragie intracérébrale. La première correspond à un spasme vasculaire, secondaire à la contraction des muscles lisses induite par les dérivés amphétaminiques. La deuxième phase résulterait des dommages occasionnés par cette ischémie au niveau du parenchyme cérébral et de la paroi vasculaire. Les lésions créées engendreraient ainsi ultérieurement des hémorragies séquellaires, pendant la revascularisation de ces tissus lésés. (92)

Plus récemment, chez l'homme, il a été démontré que la MDMA joue un rôle non négligeable sur la micro-circulation cérébrale par le biais de la sérotonine et des récepteurs post-synaptiques 5-HT 2A. Grâce à la tomographie à émission de photons, les auteurs ont mesuré la densité des récepteurs 5-HT 2A post-synaptiques, chez des usagers d'ecstasy. Parallèlement, ils ont recherché s'il existait une corrélation entre les variations du volume sanguin cérébral et la densité de ces récepteurs. Les résultats attestent une diminution significative des récepteurs chez les usagers récents par rapport aux usagers anciens et aux témoins. Par ailleurs chez l'usager récent, la diminution de la densité corticale des récepteurs est corrélée à une diminution du volume sanguin cérébral, témoignant d'une vasoconstriction. A l'inverse, chez l'ancien usager l'augmentation de la densité est corrélée à une augmentation du volume sanguin cérébral traduisant une vasodilatation.

D'après les expériences animales, il existe une variation des récepteurs post-synaptiques en fonction de la concentration en sérotonine au niveau de la fente synaptique. Ainsi, une libération massive induit une diminution compensatrice des récepteurs, alors qu'un épuisement de ce neurotransmetteur provoque une augmentation de récepteurs. A court terme, la MDMA induit une vasoconstriction puis une vasodilatation. (106)

IV-3-2 Rôle de l'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est un élément déterminant dans la genèse des hémorragies cérébrales, chez les sujets prédisposés (anévrismes intracrâniens) ou les individus sains. L'HTA est une complication connue est démontrée de l'ecstasy. **(84-140)** Elle peut survenir chez une personne au repos, sans notion d'effort physique. **(50)** Elle représente certainement le facteur commun et indispensable dans les différents modes de survenues des hémorragies intracrâniennes. Toutefois, une élévation de la tension artérielle peut s'observer dans les suites de l'hémorragie. Il s'agit alors d'une élévation transitoire, en réponse à une élévation des catécholamines circulantes secondaire au stress.

L'apparition retardée des accidents vasculaires cérébraux (de 12 heures à plusieurs jours), laisse supposer un mécanisme pathogène pouvant être retardé comme une vascularite, ou résulter de dommages répétés secondaires à une utilisation chronique de drogue. Ce dernier point est bien illustré par GLHEDILL et al. **(50)** Ils rapportent le cas d'une hémorragie sous-arachnoïdienne survenant chez une jeune femme de 25 ans, consommatrice régulière d'ecstasy et sans facteur de risque cardiovasculaire. Il a été découvert lors de l'angiographie un anévrisme de l'artère communicante postérieure gauche à l'origine du saignement. Les auteurs suggèrent qu'une élévation brusque de la TA soit à l'origine de la rupture de cet anévrisme et qu'il soit possible que l'utilisation répétée de l'ecstasy ait produit de récurrentes poussées hypertensives menant progressivement à un relâchement et à une fragilisation de la paroi vasculaire, donc à la formation de l'anévrisme.

IV-3-3 Rôle de la vascularite

La survenue d'une hémorragie intracrânienne après une longue période d'abstinence suggère l'apparition de dégâts vasculaires pendant l'exposition, source secondaire d'hémorragies. Ainsi, l'existence du délai entre l'exposition et l'accident vasculaire cérébral pourrait s'expliquer par un effet direct immunologique ou toxique sur les vaisseaux cérébraux. **(92)** Dans cette hypothèse, la MDMA pourrait induire une

hypersensibilité vasculaire via la libération de sérotonine ou servir d'haptène.

A l'angiographie, ces lésions ont un aspect perlé ou en chapelet. Celui-ci n'est pas spécifique des intoxications aux dérivés amphotaminiques, et est également rencontré en cas de méningites, d'encéphalites ou d'hémorragies sous-arachnoïdiennes. En fait, l'aspect artériographique des vascularites dépend plus du calibre des artères touchées (proximale, moyenne, distale) que de l'étiologie. Chez le singe Rhésus, l'ingestion de méthamphétamine peut reproduire cet aspect perlé. (82)

Histologiquement, ces lésions sont identiques à la périartérite noueuse (vascularite nécrosante polysystémique des petites et moyennes artères). (92)

IV-3-4 Prédispositions individuelles

IV-3-4-1 Facteurs de risques cardiovasculaires

Quelques cas d'accidents vasculaires cérébraux rattachés à la prise de dérivés amphotaminiques associaient des facteurs de risques cardiovasculaires, tels la prise d'une contraception orale ou de l'existence d'une hypertension artérielle labile. (58)

III-3-4-2 Anévrismes et malformations artério-veineuses

Les malformations artério-veineuses ou angiomes sont des malformations congénitales formées de pelotons vasculaires, réalisant un court-circuit entre artères et veines sans réseau capillaire intermédiaire. Ces shunts artério-veineux sont fragiles et se révèlent dans 50 % des cas par une hémorragie, et dans 50 % par des céphalées ou des épilepsies. Leur diagnostic repose sur l'angiographie et/ou l'imagerie par résonance magnétique.

Les anévrismes artériels ne peuvent se développer que s'il existe une altération préalable de la paroi vasculaire. On connaît plusieurs facteurs directement impliqués dans leur genèse. Leur développement secondaire est assuré par des facteurs

hémodynamiques comme l'hypertension artérielle. (20) Morphologiquement, ils sont sacculaires ou fusiformes.

On distingue ainsi :

- les anévrismes infectieux (bactériens, mycosiques, tuberculeux ou syphilitiques)
- les anévrismes disséquant (dissection spontanée de la paroi due le plus souvent à une maladie du tissu conjonctif, de type maladie de Marfan ou Elher-Danlos)
- les anévrismes de l'artériosclérose
- les anévrismes inflammatoires, observés au cours de la maladie du collagène (polyarthrite rhumatoïde), des artérites à cellules géantes, des artérites nécrosantes (péri-artérite noueuse)
- les anévrismes tumoraux (choriocarcinome et myxome de l'oreillette)
- les micro-anévrismes de CHARCOT et BOUCHARD

Ce dernier type, décrit au début du XX^{ème} siècle, est sans doute celui à l'origine du plus grand nombre d'hémorragies cérébrales. Ce sont des anévrysmes de 1 à 2 mm de diamètre, développés sur les troncs des artères cérébrales perforantes. Ils font partie de l'ensemble des lésions artériolaires secondaires à l'hypertension artérielle chronique.

Quant aux anévrismes inflammatoires, ils se développent à partir des lésions d'angéite nécrosante. Les dépôts de complexes immuns intrapariétaux conduisent, sous l'action du complément, à des phénomènes de leucocytoclasie et de destruction de la média et de la couche élastique par des enzymes lysosomiales. La cicatrice se fait par une fibrose de collagène, permettant secondairement l'apparition d'ectasies vasculaires. (20)

Une revue des publications attestant d'une hémorragie intracrânienne dans les suites de la prise d'une ecstasy relève plusieurs anomalies vasculaires préexistantes, de type malformations artério-veineuses (568-66-92-124) ou anévrismes. (50-92)

Récemment, une étude s'interrogeant sur l'augmentation croissante des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques non traumatiques chez les sujets jeunes a permis de mettre en lumière quelques points importants : (92)

- l'incidence des hémorragies intracérébrales et sous-arachnoïdiennes chez les usagers de drogues sympathomimétiques comme les amphétamines, la MDMA, la cocaïne et le crack est supérieure à la population normale.

- sur les 13 sujets ayant présenté une hémorragie cérébrale non traumatique associée à une consommation de drogues, 3 sont décédés (sur les trois autopsies pratiquées, un anévrisme a été mis en évidence) et sur les 10 autres, les explorations ont permis de visualiser 6 anévrismes et 3 malformations artério-veineuses; il existait donc 10 anomalies vasculaires parmi les 13 sujets!

Ce travail souligne l'importance des lésions vasculaires préexistantes dans la genèse des hémorragies cérébrales. Mais, si une partie de ces lésions n'ont pas de relation directe avec la prise de MDMA, d'autres comme les anévrismes pourraient résulter d'une consommation chronique.

IV-3-5 Synthèse

Notre sujet de thèse est issu d'un fait de société très à la mode ces dernières années, l'usage illicite de l'ecstasy et ses effets indésirables.

La physiopathologie des hémorragies intracrâniennes secondaires aux dérivés amphétaminiques est mal connue.

Trois mécanismes semblent être impliqués : l'ischémie, l'hypertension artérielle et la vascularite. Ces mécanismes ne semblent pas être dose dépendant, car les hémorragies surviennent après une consommation régulière ou après la première prise, et ce quelle que soit la durée ou la dose. (58)

La physiopathologie résulte probablement d'une combinaison entre les poussées hypertensives induites par les propriétés sympathomimétiques des dérivés

amphétaminiques et une artérite ou une ischémie cérébrale. (124)

De plus, la survenue d'hémorragies intracrâniennes implique non seulement les effets hypertensifs de la drogue, mais également des lésions préexistantes comme les malformations ou les anévrismes. Pour ces derniers, il est possible qu'ils soient la conséquence de poussées hypertensives chroniques liées à une prise régulière de MDMA et/ou à une vascularite induite par la drogue elle-même. (92)

Néanmoins, il faut toujours éliminer les autres étiologies pouvant être responsables d'une hémorragie cérébrale, l'intoxication par ecstasy pouvant être le révélateur d'une cause sous-jacente ou d'une autre étiologie suscitée.

IV-4 Intérêt de l'angiographie

Une grande partie des hémorragies cérébrales sont favorisées par l'existence préalable d'anomalies vasculaires. Cette notion souligne l'intérêt de pratiquer une angiographie chez tous patients présentant une telle symptomatologie après avoir été exposés à une drogue sympathomimétique comme la MDMA.

L'angiographie des quatre axes, carotidiens et vertébrobasilaires, doit être faite dans les 48 heures pour les hémorragies méningées et à distance pour les hémorragies intracérébrales. L'angiographie, qui ne se réalise donc jamais en urgence, est un examen de choix dans la recherche de malformations artério-veineuses ou de signes d'angéites. Elle permet d'en confirmer le diagnostic, d'en préciser le siège, le volume et la forme. Malheureusement, il semble que cet examen ait certaines limites, ne permettant pas toujours d'aboutir au diagnostic :

- il ne peut visualiser les anévrismes thrombosés
- effectué trop tardivement par rapport à la survenue de l'accident vasculaire cérébral, il ne peut visualiser les signes de vascularite pouvant être à l'origine du saignement
- il ne permet pas de déceler des anomalies microscopiques de la paroi vasculaire.

C'est ainsi que SELMI et al. (124) rapportent le cas d'une jeune fille de 21 ans ayant été victime d'un hématome intracérébral gauche dans les suites de la prise d'un comprimé d'amphétamine. L'angiographie réalisée n'a pu mettre en évidence d'anomalies, alors que l'histologie effectuée lors de la crâniotomie évacuatrice, sur des vaisseaux suspects de par leur diamètre et leur épaisseur, a permis de montrer l'absence de fibre élastique au niveau de la paroi.

IV-5 Imputabilité de la MDMA dans la survenue des accidents neurologiques

Elle repose sur différents caractères : (5)

- une concordance de temps entre la prise d'ecstasy et la survenue des troubles (50-57-58)
- la présence, dans certains cas, d'éléments symptomatiques évoquant un syndrome d'intoxication à la MDMA (96)
- l'absence de facteurs de risques vasculaires, d'antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux (57-82)
- la négativité de la recherche d'autres facteurs étiologiques (57-82)
- une toxicologie analytique positive exclusivement à la MDMA (50)
- une analogie structurale avec l'amphétamine et la méthamphétamine, responsables de pathologies similaires.

Par contre, certains éléments incitent à la prudence quant à la responsabilité de la MDMA : (5)

- la plupart des cas rapportant de tels troubles font défaut en analyse toxicologique, chez des sujets alléguant avoir consommé de l'ecstasy. (57-58-82-110-120-124) Les comprimés dis d'ecstasy contiennent en fait bien souvent d'autres substances, en plus ou à la place de la MDMA (66)
- les anamnèses ne sont pas exhaustives, avec absence fréquente d'informations sur la contraception des femmes victimes d'accidents vasculaires cérébraux (66-120-124)
- l'association d'autres pathologies favorisant la survenue des troubles

neurologiques (anoxie cérébrale, déshydratation sévère, angiome, anévrisme)

- la consommation concomitante d'autres toxiques **(82-124)**

- l'association à des facteurs de risques cardiovasculaires. **(58)**

CONCLUSION



Les drogues de synthèse, et tout particulièrement l'ecstasy, posent un important problème de santé publique de par l'ampleur et la banalisation de leur consommation. Portée par une sorte de nébuleuse culturelle où se côtoient plusieurs mouvements musicaux, l'ecstasy, surnommée "pilule de l'amour", a rapidement fait des émules au-près d'un public jeune et noctambule. Dans les raves parties, la prise d'ecstasy est motivée par la recherche d'un effet stimulant et d'une exacerbation des émotions ("état de transe"). Présentée à l'origine comme inoffensive, elle fait aujourd'hui l'objet d'avertissements de plus en plus vifs, compte tenu de l'émergence de nombreuses complications à court terme, réversibles ou non, parfois mortelles.

La consommation d'ecstasy et de ses dérivés semble déborder le cadre des manifestations festives autour de la musique techno. L'abus de psychostimulants va probablement encore se développer.

Les fabricants et les administrations qui classent les produits ou les interdisent se livrent une course poursuite effrénée, les fabricants bénéficiant toujours d'une "longueur d'avance", comme le prouvent les "designers drugs" notamment.

Un des principaux dangers est la mise sur le marché de substances totalement différentes de la MDMA, mais vendues comme telle, reléguant ainsi le consommateur à un véritable rôle de cobaye. L'absence de contrôle de qualité des produits est une perversité reconnue et propre à la prohibition. Par ailleurs, toute prohibition d'un produit en fait sa publicité et éveille la curiosité d'une population en quête d'interdits.

La MDMA est un dérivé amphétaminique, dont la structure chimique se rapproche des molécules d'amphétamines et de mescaline. Ces analogies structurales lui confèrent des propriétés stimulantes et psychodysléptiques, rendant difficile sa classification parmi les drogues psychoactives classiques.

Son action est essentiellement centrale. Elle induit une augmentation des fonctions sérotoninergiques (effets empathogène et hallucinogène-like), et dans une moindre mesure, dopaminergique et noradrénergique (effet amphétamine-like). L'ecstasy peut induire un sentiment d'euphorie et de bien-être, mais aussi générer des angoisses, cette variabilité dépendant essentiellement de la personnalité du consommateur et/ou du contexte d'usage.

Si la mortalité due à l'ecstasy existe, elle est rare en comparaison de celle des autres drogues comme l'héroïne, l'alcool ou le tabac. Elle n'est toutefois pas liée à l'abus comme pour les autres substances, et peut survenir lors de la première prise, même faiblement dosée.

A court terme, les complications aiguës secondaires à la prise d'ecstasy sont rares, mais parfois mortelles : syndrome d'hyperthermie, hépatites, troubles du rythme, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques.... Par ailleurs, certaines de ces manifestations peuvent survenir dès la première prise, quelle que soit la dose absorbée. De plus, elles peuvent être favorisées par une consommation associée d'alcool, de cocaïne, de LSD, d'héroïne ou des conditions environnementales particulières (température ambiante élevée, exercice physique intense,...).

A moyen terme, on note surtout l'existence de décompensations psychiatriques apparaissant immédiatement ou dans les jours qui suivent l'intoxication. Toutefois, il est difficile de déterminer si ces troubles psychiatriques sont imputables à la seule prise d'ecstasy ou s'ils révèlent une perturbation latente dont la drogue favoriserait l'expression.

A long terme, la toxicité de la MDMA pour le système nerveux est préoccupante. Cette toxicité, qui semble impliquer un processus oxydatif, dépendrait des doses ingérées et de la durée d'exposition. Chez l'animal, les altérations morphologiques et fonctionnelles constatées, essentiellement sur le système sérotoninergique, sont irréversibles.

Nous avons illustré notre travail par un cas témoignant de la survenue possible d'une hémorragie intracrânienne dans les suites de la prise d'ecstasy. Les mécanismes incriminés dans cette complication associent des poussées hypertensives et une ischémie cérébrale ou une vascularite. L'hémorragie est bien souvent favorisée par l'existence préalable d'anomalies vasculaires, pouvant être induites, pour certaines, par une exposition chronique aux dérivés amphétaminiques.





BIBLIOGRAPHIE

- 1- AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
Le point sur l'ecstasy.
Dossier des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, Janvier 2000
- 2- AGUIRRE N, GALBETE J L, LASHERAS B, DEL RIO J
Methylenedioxyamphetamine induces opposite changes in central pre- and postsynaptic 5-HT1A receptors in rats.
European Journal of Pharmacology, 1995; 281, 1: 101-105
- 3- ALLEN R P, McCANN U D, RICAURTE G A
Persistent effects of 3,4 - methylenedioxyamphetamine (M.D.M.A, ecstasy) on human sleep.
Sleep, 1993; 16, 6: 560-564
- 4- ANONYME
Dossier : L'ecstasy.
Actualités Pharmaceutiques, 1998; 367: 34-41
- 5 - BAILLY D
Troubles neuropsychiatriques liés à la MDMA ("ecstasy")
L'Encéphale, 1999; 25: 595-602
- 6- BATTAGLIA G, BROOKS B P, KULSAKDINUN C, DE SOUZA E B
Pharmacologic profile of MDMA (3,4- methylenedioxyamphetamine) at various brain recognition sites.
European Journal of Pharmacology, 1988; 149: 159-163
- 7- BECK F, LEGLEYE S, PERETTI-WATEL P
Regards sur la fin de l'adolescence: consommations de produits psychoactifs dans l'enquête ESCAPAD.
O.F.D.T, Décembre 2000
- 8- BEDFORD RUSSEL A R, SCHWARTZ R H, DAWLING S
Accidental ingestion of "ecstasy" (3,4- methylenedioxyamphetamine).
Archives of Disease in Childhood, 1992; 67, 9: 1114-1115
- 9- BENNAZI F, MAZZOLI M
Psychiatric illness associated with "ecstasy".
The Lancet, 1991; 338: 1520
- 10- BERRETA E
La quête du bien-être chimique.
Interdépendances, 1996; 24: 22-23
- 11- BINGHAM C, BEAMAN M, NICHOLLS A J, ANTHONY PP
Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphétamine and 3-4 methylenedioxyamphétamine "ecstasy".
Nephrology Dialysis Transplantation, 1998; 13: 2654-2655
- 12- BISMUTH C, GALLIOT-GUILLEY M
Drogues psychoactives des "rave-parties".
Le Concours Médical, 2001; 123, 23: 1577-1581

- 13- BITSCH A, THIEL A, RIECKMANN P, PRANGUE H
Acute inflammatory CNS disease after M.D.M.A “ecstasy”.
European Journal of Neurology, 1996; 36, 5: 328-329
- 14- BODENHAM A R, MALLICK A
New dimensions in toxicology: hyperthermic syndrome following amphetamine derivatives.
Intensive Care Medecine, 1996; 22: 622-624
- 15- BOURIN M
Pharmacologie de la 3-4 méthylènedioxyéthylamphétamine (MDMA, Ecstasy).
La Lettre du Pharmacologue, 1998; vol 12, 1: 3-5
- 16- BOX S A, PRESCOTT L F , FREESTONE S
Hyponatraemia at the rave.
Postgraduate Medical journal, 1997; 73, 855 : 53-54
- 17- BROWN C, OSTERLOH J
Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA (“ecstasy”).
Journal of the american medical association, 1987: vol 258, 6: 780-781
- 18- BRYDEN A A, ROTHWELL J N, O’REILLY P H
Urinary retention with misuse of “ecstasy”.
British Medical Journal 1995; 310: 504
- 19- BURNAT P, LE BRUMANT-PAYEN C, HUART B, CEPPA F, PAILLER F M
L’ecstasy: psychostimulant, hallucinogène et toxique.
La Presse Médical, 1996; vol 25, 26: 1208-1212
- 20- CASTEL J P, LOISEAU H
Hémorragies méningées et anévrisme intracrânien.
Collection scientifique Bayer-Pharma
- 21- CLEMESSY J L, BAUD F J
Intoxication aiguë par les opiacés, la cocaïne et l’ecstasy.
Le concours médicale, 1998; vol 120, n° 1: 24-27
- 22- COHEN R S
Subjective reports on the effects of the MDMA “ecstasy” experience in humans.
Progress in Neuropsychopharmacology, biology and psychiatry, 1995; 19, 7: 1137- 1145
- 23- COLLADO M I, GREEN A R
The spin trap reagent alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron prevents “ecstasy” induced neurodégénération
of 5-hydroxytryptamine neurones.
European journal of Pharmacology, 1995; 280: 343-346
- 24- CRIFASI J, LONG C
Traffic fatality related to the use of methylenedioxyamphetamine.
Journal of Forensic Science, 1996; 41, 6: 1082-1084
- 25- DAR K J, McBRIEN M E
M.D.M.A induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy.
Intensive Care Medecine, 1996; 22: 995-996
- 26- DAVIDSON D, PARROTT A C
Ecstasy (M.D.M.A) in recreational Users: Self-reported psychopathological and physiological effects.
Human Psychopharmacology, 1997; 12: 221-226

- 27- DE LA TORRE R, FARRE M, ORTUNO J, MAS M, BRENNEISEN R, ROSET P, SEGURA J, CAMI J
No linear pharmacokinetics of M.D.M.A “ecstasy” in human.
British Journal of Clinical Pharmacology, 2000; 49; 104-109
- 28- DE LIEDEKERKE Arnould
La belle époque de l’opium
Édition La Différence 1984
- 29- DELILE J M
Recherche sur les usagers d’ecstasy en Gironde.
CEID, 1998
- 30- DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J, DEAN JM
Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome.
Clinical Neuropharmacology, 1996; 19, 2:157-164
- 31- De SOUZA I, KELLY J P, HARKIN A J, LEONARD B E
An appraisal of the pharmacological and toxicological effects of a single oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the rat.
Pharmacology and Toxicology, 1987; 80: 207-210
- 32- DIRECTION CENTRALE DU SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES
Suivi épidémiologique des conduites toxicophiles dans les centres de sélection.
DCSSA, 1996
- 33- DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ / DIRECTION DE L’HOSPITALISATION ET DE L’ORGANISATION DES SOINS
Circulaire n° 2001/455 du 19 septembre 2001
- 34- DOWLING G P, McDONOUGH E T, BOST R O
“Eve” and “Ecstasy”. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA.
Journal of the american medical association, 1987; vol 257, 12: 1615-1617
- 35- DOWNING J
The psychological effects of M.D.M.A on normal volunteers.
Journal of psychoactive drugs, 1986; 18, 4: 335-340
- 36- DRAKE W M
QT interval prolongation with ecstasy.
South Africa Medical Journal, 1996; 86, 2: 180-181
- 37- DUFLOU J, MARK A
Aortic dissection after ingestion of “ecstasy”
The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, 2000; 21, 3: 261-263
- 38- DUXBURY AJ,
Ecstasy: Dental implications.
British Dental Journal, 1993; 175, 1: 38
- 39- FAHAL I H, SALLOMI D F, YAQOOD M, BELL G M
Acute renal failure after ecstasy.
British Medical Journal, 1992; 29
- 40- FIDLER H, DHILLON A, GERTNER D, BURROUGHS A
Chronic ecstasy abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis.
Journal of Hepatology, 1996; 25: 563-566

- 41- FINESCHI V, CENTINI F, MAZZEO E, TURILLAZI E
Adam (MDMA) and Eve (MDEA) misuse: an immunohistochemical study on three fatal cases
Forensic Science International, 1999; 104: 65-74
- 42- FISCHER H S, ZERNIG G, SCHATZ D S, HUMPEL C, SARIA A
MDMA “ecstasy” enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum
European Journal of Neuroscience, 2000; 12, 4: 1385-1390
- 43- FISCHER c, HADZIDIMITRIOU G, WLOS J, KATZ J, RICAURTE G
Réorganisation of ascending 5-HT Axon projections in animals previously exposed to the récréational drug 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy).
The Journal of Neuroscience, 1995; 15, 8: 5476-5485
- 44- FIX J D
Neuroanatomie 2ème édition.
Editions De Boeck Université, BRUXELLES, 2000
- 45 - FRANCK N, BERTRAND J
L’ecstasy: de la drogue récréative à la substance toxique.
Revue médicale de Liège, 1997; vol 52, n° 11: 715-722
- 46- GALLIOT-GUILLEY M, SUEUR C, LEBEAU B, FOMPEYDIE D, BENEZECH A, BAZARD J
L’ecstasy et ses “ sosies”.
La Presse Médicale, 1999; vol 28, 7: 358-362
- 47- GARNIER R
Quels sont les effets recherchés et les effets secondaires de la drogue “ecstasy” ?
Concours médical, 1995; vol 117, 29: 2211-2212
- 48 - GARRET ER, SEYDA K, MARROUM P
High performance liquid Chromaographic assays of the illicit designer drug “ ecstasy”, a modified amphetamine, with applications to stability, partitioning and plasma protein binding.
Acta Pharma Nord, 1991; 3, 1 :9-14
- 49- GIROUD C
L’ecstasy, la situation en Suisse Normande
Praxis, 1997; 86: 511-523
- 50- GLEDHILL J A, MOORE D F, BELL D, HENRY J A
Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse.
Journal of neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1993; 56: 1036-1037
- 51- GORDON CJ, WATKINSON W P, O’CALLAGHAN J P, MILLER D B
Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on autonomic thermoregulatory response of the rat.
Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1991; 38: 339-344
- 52- GRAFEILLE
Ecstasy, la sexualité de consommation ou l’extase à tout prix.
Sexologies, 1995; 4, 18: 58-62
- 53- GREEN A R, CROSS A J, GOODWIN G M
Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy).
Psychopharmacology, 1995; 119: 247-260
- 54- GREER G, TOLBERT R
Subjective reports of the effects of M.D.M.A in a clinical Setting.
Journal of psychoactive drugs, 1986; 18, 4: 319-327

- 55- GUDELSKY G A, YAMAMOTO B K, NASH J F
Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists.
European Journal of Pharmacology, , 1994; 264: 325-330
- 56- HALL A P, LYBURN I D, SPEARS F D, RILEY B
An unusual case of ecstasy poisoning.
Intensive Care Medicine 1996, 22, 670-671
- 57- HANYU S, IKEGUCHI K, IMAI H, YOSHIDA M
Cerebral infarction associated with 3-4 methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) abuse.
European journal of neurology, 1995; 35: 173
- 58- HARRIES D P, DE SILVA R
Ecstasy and intracerebral haemorrhage.
Scottish Medical Journal, 1992; 37: 150-152
- 59- HELMLIN H J, BRACHER K, BOURQUIN D, VOLANTHEN D, BRENNEISEN R
Analysis of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS.
Journal of analytical Toxicology, 1996; 20: 432-440
- 60- HENRY J A
Ecstasy and the dance of the death.
British medical journal, 1992; 305: 5-6
- 61 - HENRY J A, FALLON J K, KICMAN A T, HUTT A J, COWAN D A, FORSLING M
Low-dose M.D.M.A induces vasopressin secretion
The Lancet, 1998; 351: 1784
- 62- HENRY J A, JEFFREYS K J, DAWLING S
Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine "ecstasy".
The Lancet, 1992; 340: 384-387
- 63- HIRAMATSU M, KUMAGAI Y, UNGER S E, CHO A K
Metabolism of methylenedioxymethamphetamine: formation of dihydroxymethamphetamine and quinone identified as its glutathione adduct.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1990; 254, 2: 521-527
- 64- HOLDEN R, JACKSON M A
Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin oversecretion after "ecstasy".
The Lancet, 1996; 347: 1052
- 65- HUETER G, ZHOU D, RUTHER E
Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) and its congeners.
Journal of Neural Transmission, 1997; 104: 771-794
- 66- HUGHES J C, Mc CABE M, EVANS R J
Intracranial haemorrhage associated with ingestion of "ecstasy".
Archives of Emergency Medicine, 1993; 10: 372-374
- 67- IJZERMANS J N M, TILANUS H W, DE MAN R A, METSELAAR H J
Ecstasy and liver transplantation.
Annales de médecine interne, 1993; vol 144, 8: 568

- 68- INGOLD R
Recherche pilote sur la consommation de l'ecstasy.
IREP: 1997
- 69- INSEL T R, BATTAGLIA G, JOHANNESSEN J N, MARRA S, DE SOUZA E B
3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1989; 249, 3: 713-720
- 70- Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
Ecstasy des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage.
PARIS, INSERM : 1997
- 71- JACKS A
Retinal haemorrhage caused by "ecstasy".
British Journal of Ophthalmology, 1998; 82, 7: 842-843
- 72- KALANT H
The pharmacology and toxicology of "ecstasy" and related drugs.
Canadian Medical Association Journal, 2001; 165, 7: 917-928
- 73- KHAKOO S I, COLES C J, ARMSTRONG J S, BARRY R E
Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4-Methylenedioxymetamphétamine "ecstasy" usage.
Journal of Clinical Gastroenterology, 1995; 20, 3: 244-247
- 74- KISH S J
Striatal serotonin is depleted in brain of human MDMA user.
Neurology 2000, 55: 294-296
- 75- LAPOSTOLLE F, ELIEZ C A, EL MASSIOUI Y, ADNET F, LECLERC G, EFTHYMIIOU M L, BAUD F
Toxicité de l'ecstasy.
La Presse Médicale, 1997; 26,38: 1881-1884
- 76- LEFEBVRE L
Ecstasy et danse de la mort.
Bulletin d'information toxicologique, 1995; vol 11, n° 3:Éditorial
- 77 - LEHMANN E D, THOM C H, CROFT D N
Delayed severe rhabdomyolysis after taking ecstasy.
Postgraduate Medical Journal, 1995; 310 : 504
- 78- LIECHTI M E, SAUR M R, GAMMA A, HELL D, VOLLENWEIDER F X
Psychological and physiological effects of MDMA ("ecstasy") after pretreatment with 5-HT2 antagonistketanserin in healthyhumans.
Neuropsychopharmacology, 2000; 23, 4: 396-404
- 79- LIECHTI M E, VOLLENWEIDER F X
Acute psychological and physiological effects of MDMA (ecstasy) after pretreatment in healthy humans.
European Neuropsychopharmacology 2000; 10: 289-295
- 80- LIESTER M B, GROB C S, BRAVO G L, WALSH R N
Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use.
The Journal of Nervous and Mental Disease, 1992; 180, 6:345-352

- 81- LEWIN Louis
Phantastica: L'histoire des drogues et de leur usage.
Edition Josette Lyon 1996
- 82- MANCHANDA S, CONNOLLY M J
Cerebral infarction in association with ecstasy abuse.
Postgraduate Medical Journal, 1993; 69: 874-875
- 83- MARSH J C W, ABBOUDI Z H, GIBSON F M, SCOPES J, DALY S, SHAUNNESSY D F
Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine "ecstasy".
British Journal of Haematology, 1994; 88: 281-285
- 84- MAS M, FARRE M, DE LA TORRE R, ROSET P N, ORTUNO J, SEGURA J CAMI J
Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans
The Journal of Pharmacology and Experimental, 1999; 290, 136-145
- 85- MATTHAI S M, DAVIDSON D C, SILLS J A, ALEXANDROU D
Cerebral oedema after ingestion of M.D.M.A and unrestricted intake of water.
British Medical Journal, 1996; 312: 1359
- 86- MAXWELL D L, POLKEY M I, HENRY J A
Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "ecstasy".
British Medical Journal, 1993; 307: 1399
- 87- McCANN U D, MERTL M, ELIGUSLASHVILI V, RICAURTE G A
Cognitive performance in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) users: a controlled study.
Psychopharmacology, 1999; 143: 417-425
- 88- McCANN U D, RICAURTE G A
Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxymethamphetamine "ecstasy" in recreational users.
Journal of Clinical Psychopharmacology, 1991; 11, 5: 302-305
- 89- McCANN U D, RIDENOUR A, SHAHAM Y, RICAURTE G A
Serotonin neurotoxicity after 3,4-methylenedioxymethamphetamine "ecstasy" : a controlled study in humans.
Neuropsychopharmacology, 1994, 10, 2: 129-136
- 90- McCANN U D, SZABO Z, SCHEFFEL U, DANNALS R F, RICAURTE G A
Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings.
The Lancet, 1998; vol 352: 1433-1437
- 91- Mc ELHATTON P R, BATEMAN D N, EVANS C, PUGHES K R, THOMAS S H
Congénital anomalies after prenatal ecstasy exposure.
The Lancet, 1999; 354: 1441
- 92 - McEVOY A W, KITCHEN N D, THOMAS D T G
Intracerebral haemorrhage and drug abuse in young adults.
British Journal of Neurosurgery, 2000; vol 14,5: 449-454
- 93- McGUIRE P, COPE H, FAHY T
Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine.
British Journal of Psychiatry, 1994; 165, 3: 391-395

- 94- MÉDECIN DU MONDE - MISSION RAVE
Rapport de recherche-action. Usages de drogues de synthèse (ecstasy, LSD, Dance-pills, amphétamines.)
Paris, 1999
- 95- MEUNIER J M, SHVALOF A
Neurotransmetteurs
Éditions Massons, PARIS, 1995
- 96- MILROY C M, CLARK J C, FORREST A R W
Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse.
Journal of clinical pathology, 1996; 49: 149-153
- 97- NASH J F, BRODKIN J
Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1991;259, 2: 820-825
- 98- Observatoire français des Drogues et des Toxicomanies.
Ecsta, trip, coke, et speed... approche ethnographique de la consommation d'ecstasy et de ses dérivés, les méthylènedioxyamphétamines, ainsi que des autres drogues.
PARIS, OFDT: 1999
- 99- Observatoire français des Drogues et des Toxicomanies
Indicateurs et tendances.
OFDT: 1999
- 100- Observatoire français des Drogues et des Toxicomanies
Tendances Récentes et Nouvelles Drogues, rapport TREND.
OFDT : 2000
- 101- PEROUTKA S J
Incidence of recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ECSTASY) on an undergraduate campus.
The new england journal, 1987; 317, 24: 1542-1543
- 102- PEROUTKA S J, NEWMAN H, HARRIS H
Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users
Neuropsychopharmacology, 1998; 1, 4: 273-277
- 103- PSYCHOTROPES, revue internationale des toxicomanies, vol 6
Ecstasy.
Bruxelles, 2000
- 104- RICAURTE G A, FORNO L S, WILSON M A, DELANNEY L E
3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neuros in nonhuman primates.
Journal of the american medical association, 1988, 260, 1: 51-55
- 105- RIEDLINGER J E
The scheduling of M.D.M.A: A pharmacist's perspective.
Journal of Psychpactive drugs, 1985; 17, 3: 167-171
- 106- RENEMAN L, HABRAKEN J B A, MAJOIS C B L, BOOIJ J, DEN HEETEN G J
MDMA "Ecstasy" and its association with cerebrovascular accidents: Preliminary findings
American Journal of Neuroradiology, 2000, 21: 1001-1007

- 107- REZVANI K, KURBAAN A S, BRENTON D
Ecstasy induced pneumomediastinum.
Thorax, 1996; 51: 960-961
- 108- RODGERS J
Cognitive performance amongst recreational users of ecstasy.
Psychopharmacology, 2000; 151: 19-24
- 109- ROQUES V, PERNEY P, BEAUFORT P, HANSLIK B, RAMOS J, DURAND L, LE BRICQUIR Y, BLANC F
Hépatite aiguë à l'ecstasy.
La Presse Médicale, 1998; vol 27, n°10:468-470
- 110- ROTHWELL P M, GRANT R
Cerebral venous sinus thrombosis induced by "ecstasy".
Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry, 1993; 56: 1035-1039
- 111- ROY T, MANIRATUNGA S, MAHIEU P, HASSOUN A, ANDRIS J
La 3,4-méthylènedioxyamphétamine ou ecstasy: Agent psychothérapeutique ou drogue illicite ?
Louvain Médecine, 1995; 114: 593-599
- 112- RUSSO K E, WYATT H, OAK Z CHI, ARABINDA K SINHA, HARVEY R WEISS
Effect of amphetamine on cerebral blood flow and capillary perfusion.
Brain Research, 1991; 542: 43-48
- 113- RYAN J, BANERJEE A, BONG A
Pneumomediastinum in association with MDMA ingestion.
Journal of Emergency medicine, 2001; 20, 3: 305-306
- 114- SATCHELL S C, CONNAUGHTON M
Inappropriate antidiuretic hormone secretion and extreme rises in serum creatinine kinase following M.D.M.A ingestion.
British Journal Hospital Medicine, 1994; 51, 9: 495
- 115- SAUNDERS N
E comme ecstasy.
Edition Lézard 1998; 2è édition
- 116- SCHECHTER M D
"Candyflipping": Synergistic discriminative effect of LSD and MDMA.
European Journal of Pharmacology, 1998; 341: 131-134
- 117- SCHECHTER M D
M.D.M.A as a discriminative stimulus: Isomeric comparisons.
Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1987; 27: 41-44
- 118- SCHIFFANO F
Chronic atypical psychosis associated with M.D.M.A "ecstasy" abuse.
Lancet, 1991; 338: 1335
- 119- SCHEFFEL U, SZABO Z, MATHEWS W B, FINLEY PA
In vivo detection of short and long term M.D.M.A neurotoxicity: a positron emission tomography study in the living babouin brain
SYNAPSE, 1998; 29: 183-192
- 120- SCHLAEPPI M, PRICA A, DE TORRENTE A
Hémorragie cérébrale et "Ecstasy".
Praxis, 1999; 88: 568-572

- 121- SCREATON G R, CAIRNS H S, SARNER M, THRASHER A, COHEN S L
Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after M.D.M.A abuse.
The Lancet, 1992; 339: 677-678
- 122- SCULLY
Case recors of the Massachusetts General Hospital: Acute cholestatic hepatitis associated with the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine.
The New England J 2001; 344, 8: 591-599
- 123- SEGURA M, ORTUNO J, FARRE M, McLURE J A, PUJADAS M, PIZARRO N, LIEBERIA A, JOGLAR J, ROSET PN, SEGURA J, DE LA TORRE R
3,4-dihydroxymethamphétamine (HHMA). A major in vivo 3,4-methylenedioxymethamphétamine (MDMA) metabolite in humans.
Chemical research of toxicology, 2001; 14: 1203-1208.
- 124- SELMI F, DAVIES K G, SHARMA R R, NEAL J W
Intracerebral haemorrhage due to amphetamine abuse: report of two cases with underlying arteriovenous malformations.
British Journal of Neurosurgery, 1995; 9: 93-96
- 125- SERIES H, BOELES S, DORKINS E, PEVELER R
Psychiatric complications of "ecstasy" use.
Journal of Psychopharmacology, 1994; 8, 1: 60-61
- 126- SEYMOUR H R, GILMAN D, QUIN J D
Severe ketoacidosis complicated by "ecstasy" ingestion and prolonged exercise.
Diabetic Medecine, 1996; 13: 908-909
- 127- SHANKARAN M, YAMAMOTO B K, GUDELSKY G A
Ascorbic acid prevents 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced hydroxy radical formation and the behavioral and neurochemical consequences of the depletion brain 5-HT.
Synapse, 2001; 40, 1:55-64
- 128- SIMANTOV R, TAUBER M
The abused drug MDMA (ECTASY) induces programmed death of humain serotonergic cells.
The Faseb Journal, 1997; 11: 141-146
- 129- SOLWIJ 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, 8: 1161-1172
- 130- SPRAGUE J E, NICHOLS D E
The monoamine oxidase-b inhibitor l-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced lipid peroxydation and long terme serotonergic deficits.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995; 273, 2: 667-673
- 131- SQUIER M V
Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings.
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1995; 58: 756
- 132- STEELE T D, McCANN U D, RICAURTE G A
3-4-Methylenedioxymethamphetamine (M.D.M.A, ecstasy) : pharmacology and toxicology in animals and humans.
Addiction, 1994; 89:539-551
- 133- SUAREZ RV, RIEMERSMA R
Ecstasy and sudden cardiac death.
The American of Forensic Medecine and Pathology, 1988; 9, 4: 339-341



- 134- TEGGIN A F
Ecstasy: A dangerous drug.
South African Medical Journal, 1992; 81, 8: 431-432
- 135 - TOUZEAU D, BEAUVERIE P, BOUCHEZ J, SAUFNAI C
Ecstasy: mythe et réalité.
La revue du praticien. Médecine générale, 1996; vol 10, n° 339: 37-40
- 136- TUCKER G T, LENNARD M S, ELLIS S W, WOODS H F, CHO A K
The demethylation of methylenedioxymethamphetamine by debrisoquine hydroxylase(CTP2D6).
Biochemical Pharmacology, 1994; 47, 7: 1151-1156
- 137- VACHER J P
Ecstasy, aspects toxicologiques et problèmes liés à son usage.
Thèse de Pharmacie, Université de Reims, 1999
- 138- VEREBEY K, ALRAZI, JAFFE J H
The complications of "ecstasy"
Journal of the american medical association, 1988; 259,11: 1649-1650
- 139- VIA SECURA
Alcool, médicaments et drogues chez les accidentés de la route.
Revue trimestrielle de l'Institut Belge pour la Sécurité Routière, 1997; 37: 20-22
- 140- VOLLENWEIDER F X, GAMMA, LIECHTI M, HUBER T
Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of M.D.M.A (ecstasy) in M.D.M.A
naive healthy volunteers.
Neuropsychopharmacology, 1998, 19, 4: 241-251
- 141- WHITAKER-AZMITIA PM, ARONSON TA
Ecstasy induced panic.
American Journal of Psychiatry, 1989; 146, 1: 119
- 142- WHITE
The effects of methylenedioxymethamphetamine (M.D.M.A,ecstasy) on monoaminergic
neurotransmission in the central nervous system.
Progress in Neurobiology; 1996 49, 455-479
- 143- WINSTOCK A R
Chronic paranoid psychosis after misuse of M.D.M.A
Britisch Medical Journal, 1991; 302: 1150-1151
- 144- WOLLINA C, KAMMLER H J, HESSELBARTH N,
Ecstasy pimples, a new facial dermatosis
Dermatology, 1998; 197: 171-173
- 145- WOODROW G, HARDEN P, TURNEY J H
Acute renal failure due to accelerated hypertension following ingestion of
3,4-methylenedioxymethamphetamine "ecstasy".
Nephrology Dialysis Transplantation, 1995; 10: 399-400
- 146- ZEMISHLANY Z, AIZENBERG D, WEIZMAN A
Subjective effects of M.D.M.A (ecstasy) on human sexual function.
European Journal of Psychiatry, 2001; 16, 2: 127-130

ANNEXES

ANNEXE 1



Merck 1914



KAISERLICHES

PATENTAMT.

PATENTSCHRIFT

— № 274350 —

KLASSE 12 *g*. GRUPPE 32/10-

AUSGEBEN DEN 16. JUNI 1914.

FIRMA E. MERCK IN DARMSTADT.

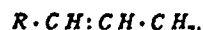
Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylamino-
propauen bzw. deren am Stickstoff monoalkylierten Derivaten.

Patentiert im Deutschen Reiche vom 24. Dezember 1912 ab.

In der Literatur ist die Anlagerung zweier
Atome Brom an Arylpropylene der allge-
meinen Formeln:



und

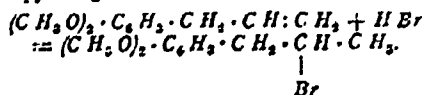


in welchen R einen ätherifizierten Arylrest

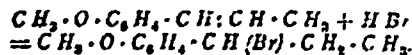


bedeutet, schon des öfteren beschrieben, da-
gegen ist die Anlagerung von Bromwasser-
stoffsäure an diese Doppelbindungen noch
niemals durchgeführt worden. Es wurde
nunmehr die unerwartete Beobachtung ge-
macht, daß Halogenwasserstoffsäuren unter
geeigneten Bedingungen sich an die erwähnten
ungesättigten Verbindungen unter Bildung
der bisher unbekanntes Alkyloxy-, Dialkyloxy-
oder Alkylendioxyarylhalogenpropane anlagern,
ohne daß die von vornherein zu befürchtende
Aufspaltung der Alkyloxygruppe ¹⁾ erfolgt.

Die Anlagerung von Halogenwasserstoff er-
folgt dabei so, daß das Halogen an das dem
Benzolkern näher stehende Kohlenstoffatom
tritt. Die Derivate des Allylbenzols, z. B.
Methyleugenol, Safrol, Apiof, liefern dabei
also in β -Stellung substituierte (arylierte) Iso-
propylhalogenide:



Die Abkömmlinge des Propenylbenzols, z. B.
Anethol, Isosafrol, addieren Halogenwasser-
stoff unter Bildung von α -substituierten (ary-
lierten) n-Propylhalogeniden:



Die entstandenen Halogenwasserstoffaddi-
tionsprodukte sind schwere, schwach gefärbte
Öle. Sie sind verhältnismäßig unbeständig
und lassen sich, selbst im Vakuum, nicht un-
zersetzt destillieren. Trotzdem lassen sie sich
wider Erwarten glatt mit Ammoniak und pri-
mären aliphatischen Aminen umsetzen, wobei
die entsprechenden Alkyloxy-, Dialkyloxy-
oder Alkylendioxyarylamino propane bzw. de-
ren N-Monoalkyl derivative entstehen.

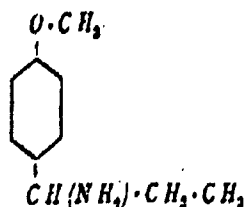
Diese Reaktion war um so weniger zu er-
warten, als die Gefahr vorlag, daß durch Ab-
spaltung von Halogenwasserstoffsäure aus-
schließlich die die ungesättigte Seitenkette
enthaltenden Ausgangsstoffe zurückgebildet
werden würden. Tatsächlich verläuft die

Reaktion auch teilweise in der letzten Richtung; das ist aber für das Endergebnis ohne Belang, da die zurückgewonnenen Ausgangsstoffe stets wieder in die Reaktion zurückgeführt werden können. Die durch die Umsetzung mit Ammoniak oder monoalkylierten Ammoniakern erhältlichen Alkyloxy-, Dialkyloxy- und Alkylendioxyarylaminoamine sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen.

Beispiele.

1. An geschmolzenes Anethol wird auf die im Beispiel 3 ausführlich dargelegte Weise Bromwasserstoffsäure angelagert und der rohe Bromkörper, wie dort angegeben, mit alkoholischen Ammoniak umgesetzt.

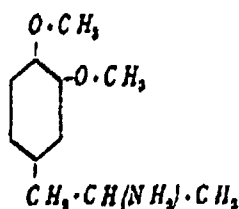
Das *a*-*p*-Methoxyphenyl-*n*-propylamin



stellt ein farbloses, unter einem Druck von 7 mm bei 116 bis 117° siedendes Öl dar.

Das salzsaure Salz schmilzt bei 217°.

2. Das aus Methyleugenol auf dieselbe Weise erhaltene *β*-3,4-Dimethoxyphenyl-*n*-propylamin

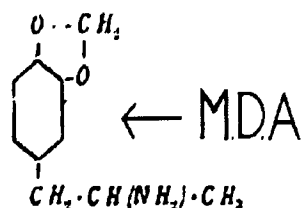


ist ein farbloses Öl vom Sdp. 141 bis 142° unter 5,5 mm Druck. Das salzsaure Salz schmilzt bei 150 bis 151°.

3. 150 g Safrol werden langsam und unter Eiskühlung in 500 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoffsäure in Wasser eingetragen und mehrere Stunden bei derselben Temperatur geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform aufgenommen, diese Lösung nacheinander mit verdünnter Sodnlösung und Wasser geschüttelt und mit Chlorkalium getrocknet. Nach dem Verdampfen des Chloroforms unter vermindertem Druck bleibt das Monobromdihydro-safrol zusammen mit etwas Safrol zurück.

Das Reaktionsprodukt wird mit der vier- bis fünffachen Menge starken wässrigen Am-

moniaks mehrere Stunden auf 120° erhitzt und die entstandene Base

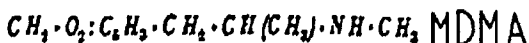


auf bekannte Weise gewonnen.

Die Verbindung stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die unter 19 mm Druck bei 133° siedet; sie bildet ein gut und leicht kristallisierendes saures Sulfat.

Das salzsaure Salz bildet weiße Nadeln vom F. 183 bis 185°.

4. 50 g des nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode gewonnenen rohen Bromdihydro-safrols werden mit der fünffachen Menge starker alkoholischer Methylaminlösung 2 Stunden auf 120° erhitzt. Nach dem Entfernen der Hauptmenge des Methylamins wird der Rückstand auf bekannte Weise aufgearbeitet. Die neue sekundäre Base von der Formel:



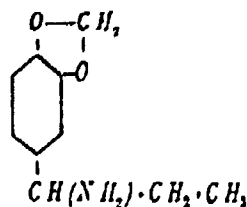
bildet ein farbloses Öl, das unter 20 mm Druck bei 155° siedet.

Das salzsaure Salz bildet derbe weiße Kristalle, die bei 148 bis 150° schmelzen.

5. 50 g Isosafrol werden in 100 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessig langsam und unter Kühlung mit Eis eingetragen und mehrere Stunden geschüttelt. Die Aufarbeitung geschieht, wie im Beispiel 3 angegeben.

Der so erhaltene rohe Bromkörper wird mit der vier- bis fünffachen Menge gesättigten alkoholischen Ammoniaks 2 Stunden auf 100° erhitzt. Ammoniak und Alkohol werden im Vakuum entfernt und aus dem Rückstand die Base durch Zugabe von überschüssiger Lauge gewonnen.

Das *a*-3,4-Methylenedioxyphenyl-*n*-propylamin

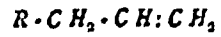


siedet unter einem Druck von 12 mm bei 141°.

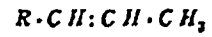
Das salzsaure Salz schmilzt bei 200 bis 201°.

PATENT-ANSPRUCH:

Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylamino- oder Alkylendioxyarylamino-Propylenen bzw. deren am Stickstoff monoalkylierten Derivaten, darin bestehend, daß man die entsprechenden ungesättigten Propylenverbindungen der allgemeinen Formeln:



und



(R = Alkoxyaryl, Dialkoxyaryl oder Alkylendioxyaryl)

mit Halogenwasserstoffsäuren behandelt und die so entstandenen halogenhaltigen Reaktionsprodukte mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen umgesetzt.

ANNEXE 2

"CONTROLLED SUBSTANCES ACT"

(États-Unis, 1970)

TABLEAU 1 : Drogues ou substances qui créent un fort risque d'abus, qui n'ont pas d'utilisation médicale acceptée aux États-Unis, et dont l'usage ne présente pas une sécurité suffisante sous la surveillance d'un médecin, telles que l'héroïne, les hallucinogènes dont la marijuana, la mescaline, le peyotl, la psilocybine,...

TABLEAU 2 : Drogues ou substances qui créent un risque d'abus, mais qui ont une utilisation médicale acceptée aux États-Unis sous restrictions, et dont l'abus peut conduire à une dépendance physique ou psychique accentuées, tels que l'opium, la morphine, l'amphétamine, la métamphétamine, le pentobarbital, etc...

TABLEAU 3 : Drogues ou substances qui créent un risque d'abus inférieur à celui des tableaux 1 et 2, qui ont une utilisation médicale acceptée aux États-Unis, et dont l'abus peut conduire à une dépendance psychique accentuée ou une dépendance physique modérée.

TABLEAU 4 : Drogues et substances qui créent un faible risque d'abus par rapport à celle du tableau 3, qui ont une utilisation médicale couramment acceptée aux États-Unis, et dont l'abus peut conduire à une dépendance physique ou psychique limitée par rapport à celles du tableau 3.

TABLEAU 5 : Drogues ou substances qui créent un faible risque d'abus par rapport à celles du tableau 4, qui ont une utilisation médicale couramment acceptée aux États-Unis, et dont l'abus peut conduire à une dépendance physique ou psychique limitée.

















































"CONTROLLED SUBSTANCE ANALOGUE ENFORCEMENT ACT"























































(États-Unis, 1986)







Cette nouvelle classification a été créée, en 1996, par la DEA (Drug Enforcement Administration), pour pallier au développement et à la circulation "légale" des "designers-drugs" échappant à la classification (le temps que la DEA les identifie et les classe).

Elle place dans le tableau 1, les composés chimiques possédant une structure similaire à celle des substances des tableaux 1 et 2, ou étant stimulants, dépresseurs ou hallucinogènes, ou étant présentés comme tels.

ANNEXE 3

					
X	ADAM	ÉVA	AMOR	LOVE	LOVE 2
					
PAX	CŒUR	CŒUR 2	CREVE CŒUR	VENUS	SYMBOLE DE L'AMOUR
					
PLAYBOY	PLAYBOY 2	YING YANG	SMILEY	SMYLEY 2	CHIEMSEE
					
TRÈFLE 1	TRÈFLE 2	ÉTOILE	ÉCLAIR	SOLEIL	YELLOW SUNSHINE
					
DEMIE-LUNE	PANTHÈRE ROSE	BOULE DE NEIGE	CHAMPIGNON	PALMIER	TULIPE
					
BATMAN	SUPERMAN	POPEYE	INDIEN 1	INDIEN 2	BIP BIP
					
OLYMPIQUE	GANTS DE BOXE	COURONNE	HACHE	MARTEAU ET FAUCILLE	GORBY CCCP
					
PT	CAL	V.I.P	TC	PLUS	H

					
BULLDOG	PITBULL	ÉTALON	TAUREAU	ÉLÉPHANT	TÊTE DE LION
					
KANGOUROU	CHAT	CHIEN	COCHON	SALAMANDRE	CHAMEAU
					
HIRONDELLE	PÉLICAN	PIGEON	OISEAU	MOINEAU	PAON
					
POISON	DAUPHIN	COLOMBE	PIC VERT	SONIC	KERMIT
					
SNOOPY	BARNEY	TORTUE NINJA	PINOCHIO	FEUER-STEIN	FIDO
					
DINO	DINO 2	ANADIN	NAIN 1	NAIN 2	NAIN 3
					
OXBOW	ROLLEX	COCO CHANEL	DOLLAR	APPLE	ENJOLIVEUR
					
BOOMERANG	HÉLICE	ANCRE	VW	MERCEDES	COCCINELLE
					
ROLLING STONE	SABOT	FANTÔME 1	FANTÔME 2	TÊTE DE MORT	PUNK

					
TRIANGLE 1	TRIANGLE 2	UNITÉ	OEIL BRIDE	GOUTTE	TRIPLE 5

ANNEXE 4

RÉACTIONS COLORÉES PERMETTANT DE DIFFÉRENCIER LES DIVERSES SUBSTANCES AMPHÉTAMINIQUES.

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'un mélange d'une solution à 10 % d'acétaldéhyde et de nitroprussiate de sodium.

Réaction à l'acide gallique, solution obtenue par dissolution de 0,1 g d'acide gallique dans 20 ml d'acide sulfurique concentré.

Résultats colorimétriques aux trois tests :

COMPOSÉS	RÉACTION DE MARQUIS	RÉACTION DE SIMON	RÉACTION A L'ACIDE GALLIQUE
MDMA	Noir	Bleu	Vert
MDA	Noir	Bleu	Vert
Amphétamine	Orange	Brun	Brun
Méthamphétamine	Orange	Brun	Bleu

ANNEXE 5

Appendix 1: Deaths attributed to "ecstasy" in the clinical and toxicological literature

Reference	Sex	Age, yr	Principal drug(s)	Dose	Pattern of toxicity/cause of death
Rohrig and Prouty	M	35	MDMA	Unknown	Unknown
Rohrig and Prouty	F	Unknown	MDMA, diazepam	Unknown	Suicide, depression?
Moore et al	M	20	MDMA, cocaine	Unknown	Cardiovascular?
Carler et al	F	19	MBDB, amph	1 tab	Cerebral toxicity
Carler et al	M	33	MBDB	Unknown	Suicide?
Milroy et al	M	21	MDMA, amph	Unknown	Hyperpyrexia?
Milroy et al	M	20	MDMA	Unknown	Hyperpyrexia
Milroy et al	M	24	MDEA, amph	Unknown	Cerebral
Milroy et al	M	20	MDMA, MDA	Unknown	Hyperpyrexia, DIC
Milroy et al	M	25	MDMA, MDA	Unknown	Unknown
Milroy et al	M	23	"ecstasy"	Unknown	Liver failure
Dar and McBrien	M	17	MDMA	10 tabs	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Walubo and Seger	M	53	MDMA	Very large	Suicide: hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Weinmann and Bohnert	M	19	MDEA	10 tabs	Hyperpyrexia? DIC
Harries and De Silva	M	20	MDMA?	Unknown	Cerebrovascular
Ellis et al	F	21	MDMA, LSD	Unknown	Hyperpyrexia, DIC, liver failure
Ellis et al	F	18	MDMA	Unknown	Liver failure
Ellis et al	F	36	MDMA	1 cap	Liver failure
Ellis et al	F	22	MDMA	Unknown	Liver failure
Henry et al	M	18	MDMA	3 tabs	Hyperpyrexia, cardiovascular
Henry et al	M	17	MDMA	2 tabs	Hyperpyrexia, DIC, seizures
Henry et al	M	20	MDMA	Unknown	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Henry et al	M	18	MDMA	3 tabs	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Henry et al	M	21	MDMA	Unknown	Motor vehicle accident
Henry et al	M	23	MDMA	Unknown	Motor vehicle accident
Suarez and Riemersma	M	34	MDMA	Unknown	Cardiovascular
O'Connor et al	F	27	MDMA	2 tabs	Cerebral
Parr et al	F	15	MDMA	Unknown	Cerebral
Screaton et al	M	19	MDMA	Unknown	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Chadwick et al	F	18	MDMA	1 tab	Hyperpyrexia, DIC
Simpson and Rumeck	M	32	MDA	Unknown	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Watson et al	M	16	MDMA	Unknown	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Iwersen and Schmidt	M	19	MDEA	Unknown	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Iwersen and Schmidt	M	Unknown	MDEA, amph	Unknown	Cerebral, suicide
Arimany et al	F	27	MDEA	Unknown	Hyperpyrexia? Suicide
Dowling et al	M	22	MDMA	Unknown	Accident
Dowling et al	M	25	MDEA	Unknown	Cardiovascular
Dowling et al	M	32	MDEA	Unknown	Cardiovascular?
Dowling et al	F	18	MDMA	1.5 hits	Cardiovascular
Dowling et al	M	23	MDEA, propox	300 mg	Unknown
Hooft and van de Voorde	M	26	MDMA	Unknown	Motor vehicle accident
Lora-Tamayo et al	M	23	MDEA, amph	Unknown	Violence
Lora-Tamayo et al	M	17	MDMA	Unknown	Accident
Lora-Tamayo et al	M	17	MDEA	Unknown	Asphyxia?
Lora-Tamayo et al	M	32	MDMA + alcohol	Unknown	Accident
Lora-Tamayo et al	M	39	MDMA, MDEA	Unknown	Cardiovascular
Lora-Tamayo et al	M	21	MDEA	Unknown	Motor vehicle accident
Lora-Tamayo et al	M	19	MDEA	Unknown	Motor vehicle accident
Lora-Tamayo et al	M	23	MDMA	Unknown	"Adverse drug reaction"
Lora-Tamayo et al	M	30	MDMA	Unknown	Cardiovascular?
Lora-Tamayo et al	M	27	MDMA	Unknown	Cardiovascular?
Lora-Tamayo et al	M	19	MDEA	Unknown	"Adverse drug reaction"
Cimbura	M	21	PMA	1.5 caps	Hyperpyrexia
Cimbura	M	22	PMA	Unknown	Cerebral?
Cimbura	M	20	PMA	Unknown	Cerebral? Hyperpyrexia?
Cimbura	M	19	PMA	Unknown	Hyperpyrexia
Cimbura	M	17	PMA	6 shots	Cerebral?
Cimbura	M	30	PMA	Unknown	Hyperpyrexia
Cimbura	M	22	PMA	12-13 hits	Cerebral
Cimbura	M	17	PMA	Unknown	Cerebral?
Cimbura	M	18	PMA	6-7 caps	Unknown
Byard et al, James	M	35	PMA, amph	> 5 tabs	Hyperpyrexia

and Dinan					
Byard et al	F	36	PMA, fluoxetine	1 tab	Cerebral hemorrhage
Byard et al	F	22	PMA, MDMA, meth	Unknown	Hyperpyrexia
Byard et al	M	23	PMA, amph, meth	Unknown	Rhabdomyolysis, kidney damage
Byard et al	M	24	PMA	3 tabs	Cerebral toxicity?
Byard et al	F	26	PMA, MDMA	> 5 tabs	Hyperpyrexia
Campkin and Davies	M	18	MDMA	3 tabs	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Cimbura	F	17	MDA	Unknown	Unknown
Cimbura	M	19	MDA	Unknown	Cerebral
Cimbura	M	21	MDA	Unknown	Cerebral
Cimbura	M	23	MDA	Unknown	Unknown
Cimbura	M	30	MDA	Unknown	Unknown
Coore	F	18	MDMA, MDA	1 tab	Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, DIC
Cox and Williams	F	18	Amph	1.5-2 g	Hyperpyrexia, cerebral
Cox and Williams	M	22	MDEA, MDMA	2.5 tabs	Hyperpyrexia, DIC
Crifasi and Long	M	29	MDMA	Unknown	Accident
Fineschi et al	M	19	MDMA	"Numerous"	Hyperpyrexia, DIC
Fineschi et al	M	19	MDEA	Unknown	Hyperpyrexia, DIC
Fineschi et al	M	20	MDMA, MDEA	"Numerous"	Hyperpyrexia, DIC
Forrest et al	M	21	MDA, MDMA, MDEA	Unknown	Asphyxia, seizure?
Henry and Hill	M	32	MDMA	2.5 tabs	Cardiovascular
Lukaszewski	M	35	MDA	Unknown	Hyperpyrexia
Muetter and Korey	F	20	MDMA	2 tabs	Hyperpyrexia
Poklis et al	M	24	MDA	1.2 g	Hyperpyrexia? Cerebral?
Reed et al	F	17	MDA	Unknown	Cerebral?
Squier et al	M	30	MDMA, amph, heroin	Unknown	Cerebral necrosis

Note: MDMA = methylenedioxy-methamphetamine, MDOB = 3,4-methylenedioxy-phenyl-N-methylbutanamine, amph = amphetamine, tab = tablet, MDEA = N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine, MDA = 3,4-methylenedioxyamphetamine, DIC = disseminated intravascular coagulopathy, LSD = lysergic acid diethylamide, cap = capsule, "tabs" or "shots" = usually intravenous doses, but of unelated size, propox = propoxyphene, PMA = para-methoxyamphetamine, meth = methamphetamine.



VU

NANCY, le 09 septembre 2002
Le Président de Thèse

NANCY, le 12 septembre 2002
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. LAMBERT

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 17 septembre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

