

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2015

THESE 2015 TOU3 2053

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Thomas LALANNE

**MDMA : REDUCTION DES RISQUES EN MILIEU
FESTIF**

Le 3 Juillet 2015

Directeur de thèse : Docteur Claude Philibert

JURY

Président : Docteur Claude Philibert
1^{er} assesseur : Docteur Claire Cassin
2^{ème} assesseur : Docteur Jean-Florent Cazes



REMERCIEMENTS

A Madame Claude Philibert,

Je vous remercie pour votre aide précieuse, votre disponibilité, votre lecture attentive et vos corrections indispensables. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et je vous prie de voir dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma vive reconnaissance.

A Madame Claire Cassin,

Je suis très touché que vous ayez accepté de faire partie de mon jury et, ainsi de m'accompagner jusqu'au bout de mes études. Mon passage à la pharmacie Bellefontaine reste pour moi une expérience unique et très enrichissante. Par votre passion pour le métier et votre travail exemplaire vous m'avez permis de trouver ma vocation professionnelle. Vous m'avez formé et je vous en suis infiniment reconnaissant. Je vous remercie pour vos précieux conseils et votre soutien pendant ces années d'études.

A Monsieur Jean-Florent Cazes,

Je te remercie, du fond du cœur, pour ton soutien, tes conseils et tes encouragements tout au long de l'élaboration de mon travail. Mon ami, merci de me faire l'honneur de siéger au sein de mon jury.

A Alexandra, mes parents, mes sœurs, ma famille et mes amis, qui m'ont tant apporté dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour votre soutien inébranlable, votre accompagnement précieux et votre amour pendant toutes ces années.

Un grand merci à Amandine Delort (pharmacienne), son expérience et ses connaissances en matière de réduction des risques en milieu festif (association Médecins du Monde) m'ont été très utiles.

Je tiens également à remercier toutes les autres personnes qui, de loin ou de près, directement ou indirectement, m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Merci

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIERES.....	4
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES.....	12
INTRODUCTION.....	14
I. PRESENTATION DU PRODUIT.....	16
A. Généralités.....	17
1. Histoire de la MDMA.....	17
2. Statut légal en France.....	19
3. Données épidémiologiques et statistiques.....	20
4. Diversité de l'espace festif.....	22
5. Aspects, formes et prix.....	24
6. Modes de consommation en milieu festif.....	25
a) Voie orale et « parachute ».....	25
b) Voie nasale ou sniff.....	26
c) Voie pulmonaire ou « chasse au dragon ».....	27
d) Voie injectable.....	27
7. Dépistage.....	27
B. Propriétés chimiques, physiques, pharmacologiques.....	28
1. Chimie.....	28
2. Formes physiques.....	30

3.	Synthèse.....	30
a)	L'amination réductive du PMK.....	31
b)	La synthèse de Leuckart.....	31
c)	La bromination du safrole.....	32
4.	Aspects et composition	32
a)	La forme comprimé ou cachet : « les ecstasys »	32
b)	La poudre ou les cristaux de MDMA.....	36
c)	La gélule ou capsule	38
d)	Autres substances identifiées	38
5.	Pharmacologie et mécanisme d'action	40
a)	Action sur le système sérotoninergique	40
b)	Action sur le système dopaminergique	47
c)	Action sur le système adrénergique	52
d)	Inhibition de la monoamine oxydase.....	57
e)	Action sur les récepteurs aux neurotransmetteurs.....	57
6.	Paramètres pharmacocinétiques	60
7.	Description des effets recherchés par le consommateur	62
8.	Effets secondaires à la prise de MDMA.....	64
II.	REDUCTION DES RISQUES LIES A LA CONSOMMATION DE MDMA EN MILIEU FESTIF .	67
A.	Description des risques associés à l'usage de MDMA	68
1.	Risques imputables à la substance elle même	68
a)	Complications périphériques dues à l'intoxication aiguë à la MDMA.....	68
b)	Complications psychopathologiques	76
c)	Troubles cognitifs.....	80
d)	Conclusion.....	81
2.	Risques infectieux.....	83

a)	Virus de l'hépatite C.....	83
b)	Virus de l'hépatite B et virus du VIH.....	86
3.	Risques dépendants de la voie d'administration.....	87
a)	Voie nasale.....	87
b)	Voie orale.....	88
c)	Voie pulmonaire.....	88
4.	Risques d'interactions.....	88
a)	Interaction MDMA/alcool.....	89
b)	Interaction MDMA/cannabis.....	90
c)	Interaction MDMA/médicament.....	91
5.	Risques de dépendance.....	95
6.	Autres risques.....	96
a)	Risques pour la conduite automobile.....	96
b)	Risques auditifs.....	97
c)	Risques non sanitaires.....	98
B.	Pratiques et conseils de réduction des risques.....	98
1.	Réduction des risques liés à la substance elle-même.....	98
2.	Réduction des risques infectieux.....	100
3.	Réduction des risques liés à la pratique du sniff.....	100
4.	Réduction des risques auditifs.....	101
5.	Réduction des prises de risque sexuel.....	102
6.	Réduction des risques pour la conduite automobile.....	102
C.	Interventions en milieu festif pour la réduction des risques.....	103
1.	Principes.....	103
a)	Principes généraux.....	103
b)	Historique et évolution du contexte.....	104

c) Règles éthiques	105
d) Objectifs de l'intervention en milieu festif	106
e) Avantages et inconvénients	107
2. Acteurs sanitaires du milieu festif	107
a) Intervenants spécifiques du milieu festif.....	107
b) Membres d'institutions spécialisées dans la RDR.....	110
c) L'OFDT	113
d) Professionnels de l'urgence : SAMU, pompiers.....	116
3. Modalités des interventions en milieu festif.....	116
4. Dispositifs d'interventions et moyens d'actions	117
a) Le stand	117
b) Le « chill-out ».....	118
c) La maraude	119
d) La mise à disposition	120
e) Le matériel d'information et les outils de RdR	120
f) Analyse des drogues sur site.....	127
5. Implication du pharmacien dans le dispositif.....	140
a) Analyse des produits.....	140
b) Délivrance des conseils et des outils de RdR	141
c) Orientation des usagers	141
CONCLUSION	143
BIBLIOGRAPHIE.....	147
ANNEXES	167

LISTE DES ABBREVIATIONS

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

AD : Aldéhyde Deshydrogénase

AFR : Association Française pour la Réduction des risques

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ASUD : Auto-Support des Usagers de Drogues

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CJC : Consultations Jeunes Consommateurs

CNA : Cellule Nationale D'Alerte

COMT : Catéchol-O-MéthylTransférase

CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

DA : Dopamine

DGS : Direction Générale de la Santé

DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EWS : Early Warning System

HPLC : High Performance Liquid chromatography ou chromatographie liquide haute performance

HVA : Acide Homovanillique

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

IP : Inhibiteur de Protéase

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

LSD : Lysergide

MAO : Monoamine Oxydase

MdM : Médecins du Monde

mCCp : 1-(m-chlorophenyl)piperazine

MDMA : 3,4-Méthylènedioxyméthamphétamine

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

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

NA : Noradrénaline

NIST : National Institute of Standards and Technology

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

ONUDC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime

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

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PCA : p-chloroamphétamine

pFPP : para-fluorophenylpipérazine

PKA : Protéine Kinase A

PMK : 3,4-méthylènedioxyphényl-2-propanone

PMMA : para-méthoxyméthamphétamine

RdR : Réduction des Risques

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

SNC : Système Nerveux Central

THC : Tétrahydrocannabinol

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues en France

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VMA : Acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique ou acide vanylmandélique

VMAT : Vesicular MonoAmine Transporter

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence de l'expérimentation de l'ecstasy chez les 18-64 ans en 2014 (en %).	21
Tableau II : Expérimentation de l'ecstasy chez les 17 ans entre 2000 et 2014 (en %).	21
Tableau III : Effets périphériques suite à la stimulation des récepteurs adrénergiques postsynaptiques.	55
Tableau IV: Affinités de la MDMA pour les récepteurs cérébraux.	59
Tableau V: Récapitulatif des effets immédiats et après 24h.	65
Tableau VI: Partage des pailles à sniffer chez 603 usagers par voie nasale du dernier mois.	85

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Evolution du prix (€) d'un comprimé d'ecstasy et d'un gramme de poudre de MDMA des années 2000 à 2009.	25
Figure 2 : MDMA (C ₁₁ H ₁₅ NO ₂).	29
Figure 3 : Méthamphétamine (C ₁₀ H ₁₅ N).	29
Figure 4: Enantiomères (R)-MDMA (à gauche) et (S)-MDMA (à droite).	29
Figure 5 : Amination réductive de la PMK.	31
Figure 6: Réaction de Leuckart.	31
Figure 7 : Bromination du safrole.	32
Figure 8: Exemples de comprimés d'ecstasy dans les années 2000. Source : SINTES.	33
Figure 9: Substances présentes dans les 94 comprimés d'ecstasy analysés en 2009.	34
Figure 10: Evolution de la teneur moyenne en MDMA par comprimé d'ecstasy et de la masse totale moyenne d'un comprimé (2000 à septembre 2013). Source : INPS-Fichier STUPS. ...	35
Figure 11 : Exemples des nouveaux comprimés « 3D ». Source : Institut national de police scientifique.	35
Figure 12: Teneurs moyennes en MDMA en % des poudres saisies et analysées. Source : INPS-Fichier STUPS.	37
Figure 13 : Substances présentes dans les 73 poudres de MDMA analysées en 2009.	37
Figure 14: Comprimé contenant de la PMMA.	39
Figure 15: Localisation des neurones sérotoninergiques au niveau central.	41
Figure 16: Synthèse de la sérotonine à partir du L-tryptophane.	42
Figure 17: Dégradation de la sérotonine.	43
Figure 18: Neurones dopaminergiques au niveau du SNC.	48
Figure 19: Biosynthèse de la dopamine à partir de la tyrosine.	48
Figure 20: Catabolisme de la dopamine.	49
Figure 21: Biosynthèse de la noradrénaline.	53
Figure 22: Catabolisme de la noradrénaline.	54
Figure 23: Métabolisme de la MDMA.	61

Figure 24: Flyer « TAZ/MDMA » par Techno+.....	121
Figure 25: Flyer "SNIFF" par Techno+.....	122
Figure 26: Flyer "SON" par Techno+.....	123
Figure 27 : Le "Roule- Ta- Paille" ASUD recto-verso (respectivement à gauche et à droite).	124
Figure 28: "Roule Ta Paille" de Techno+.	124
Figure 29: Le kit sniff "STRAWBAG" du laboratoire TERPAN.	125
Figure 30 : Résultats obtenus avec le réactif de Marquis (1).....	131
Figure 31 : Résultats obtenus avec le réactif de Marquis (2).....	131
Figure 32 : Coloration de la Méthamphétamine ¹² et de la MDMA ¹³ avec le réactif de Simon.	133
Figure 33: Schéma du couplage GC/MS.	138
Figure 34: Spectre de masse de la MDMA.	139

INTRODUCTION

Depuis le début des années quatre-vingt, l'usage de substances psychoactives illicites constitue un problème majeur de santé publique. En effet, leur consommation a des répercussions sur la santé du consommateur (infections, overdoses, ...) ; de plus, elle peut également entraîner des conséquences au niveau de sa vie sociale (marginalisation) et professionnelle. D'abord cantonnée à la promotion de la désintoxication et de l'abstinence, la politique de santé publique a ensuite évolué en proposant une approche de réduction des risques visant à limiter les risques liés à la consommation (Condé, 2013).

Le dispositif de réduction des risques s'est également développé en milieu festif. Les premières actions sur les lieux de fête se sont déroulées dans le milieu techno « alternatif » autour des années quatre-vingt-dix. Elles étaient assurées par les associations communautaires et d'auto-support, elles se sont traduites par la diffusion d'informations et la création d'outils de réduction des risques notamment. Depuis 2004 et l'intégration de la réduction des risques dans la loi de santé publique, les actions en milieu festif continuent à se développer en se diversifiant et en s'étendant à toutes les scènes festives.

La 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA) ou ecstasy ou encore « ecsta », « MD », « Taz », « XTC », « X » est une molécule de synthèse de la famille des amphétamines. Elle se présente sous plusieurs formes (comprimé, poudre, cristaux) qui ont évolué au fil des années. En 2014, on a dénombré 1 700 000 personnes ayant expérimenté la MDMA en France, la consommation reste relativement faible au sein de la population. Cependant, après le cannabis, la MDMA représente la substance illicite la plus largement rencontrée en milieu festif en France. Son usage récréatif s'est d'abord fait autour du mouvement techno « alternatif » puis s'est ensuite étendu à tous les lieux festifs commerciaux (bars, discothèques). Ce sont ses propriétés empathogènes, entactogènes et stimulantes qui sont recherchées par le consommateur.

Comme pour tout usage de substance psychoactive, la consommation de MDMA expose les consommateurs à des complications susceptibles d'altérer leur santé. De plus, le degré de

pureté et la composition exacte d'un produit vendu sur le marché noir comme ecstasy ne peuvent être connus avec certitude par le consommateur, c'est ce qui rend sa consommation incertaine et dangereuse. Les conséquences de la consommation de cette molécule peuvent être graves (syndrome d'hyperthermie, hépatites, troubles neurologiques, etc ...) voire fatales, en effet la mortalité liée à ce produit est en augmentation ces dernières années (CEIP de Grenoble, 2014).

Dans une première partie, nous présenterons la molécule. Pour se faire, les informations générales seront abordées à savoir son histoire depuis sa première synthèse, les données épidémiologiques et statistiques de son usage en France, les différents modes de consommation. Puis les caractéristiques chimiques et physiques de la MDMA seront détaillées ainsi que la description des différentes voies de synthèse de la molécule, les mécanismes d'action sur les différents systèmes monoaminergiques, les paramètres pharmacocinétiques et les effets observés suite à la consommation du produit seront développés.

La seconde partie concernera la notion de réduction des risques. Les dangers et les risques liés à l'usage de la MDMA en milieu festif ainsi que les pratiques et conseils afin de les réduire y seront décrits. Ensuite, un état des lieux des différents dispositifs de réduction des risques existants en France sera fait. Les perspectives visant à améliorer ces dispositifs seront proposées. Nous essaierons également de démontrer comment un professionnel de santé comme le pharmacien peut être utile sur le terrain dans un dispositif de réduction des risques.

I. PRESENTATION DU PRODUIT

A. Généralités

1. Histoire de la MDMA

La MDMA a connu ses premiers usages récréatifs dans les années 80 dans des clubs new-yorkais alors que la naissance de cette molécule remonte en fait au début du vingtième siècle et l'histoire de cette molécule a suscité nombreuses controverses.

En effet, selon certains auteurs, la première synthèse de la 3,4-methylenedioxy-N-methylamphétamine (MDMA) serait l'œuvre du chimiste allemand Fritz Haber (1868-1934) en 1891 à Berlin, mais cette synthèse n'apparaît nulle part, ni dans sa thèse ni dans d'autres publications de ses travaux. En fait, c'est le chimiste allemand Anton Köllisch qui a découvert cette molécule en 1912. Lui et son équipe travaillaient pour le laboratoire pharmaceutique allemand Merck (Benzenhöfer & Passie, 2006).

Selon un mythe, la MDMA aurait été d'abord synthétisée dans le but d'obtenir une substance anorexigène mais n'aurait pas été commercialisée à cause de ses effets secondaires mais cette théorie est fautive (Freudenmann, Oxler, & Bernschneider-Reif, 2006). Des recherches approfondies dans les archives du laboratoire Merck à Darmstadt en Allemagne ont été réalisées. Elles ont prouvé que c'est bien chez Merck en 1912 que la MDMA fut synthétisée pour la première fois mais que sa synthèse ne s'est pas faite dans le cadre de travaux pour l'obtention d'un anorexigène. La molécule est mentionnée dans deux documents (deux brevets déposés par Merck le 24 décembre 1912) qui décrivent explicitement la production de la MDMA, cette dernière appelée à cette époque « methylsafrylamin » n'est en fait décrite que comme un simple précurseur de la synthèse d'une molécule hémostatique : l'hydrastine (Bernschneider-Reif, Oxler, & Freudenmann, 2006) ; (Freudenmann, Oxler, & Bernschneider-Reif, 2006). La MDMA a donc été brevetée en 1914 en tant que précurseur de l'hydrastine et non pas comme anorexigène (Holland, 2001).

Les archives démontrent qu'aucune étude pharmacologique n'a été menée sur la MDMA avant 1927 et ce pour des raisons économiques. En 1927, au cours de recherches sur

l'adrénaline au sein du laboratoire Merck, les effets pharmacologiques de la MDMA sont étudiés pour la première fois par le docteur Max Oberlin mais ne sont pas testés sur les humains. Puis, chez Merck, en 1952 le docteur en chimie Albert van Schoor conduit les premières études toxicologiques de la MDMA (Bernschneider-Reif, Oxler, & Freudenmann, 2006), (Freudenmann, Oxler, & Bernschneider-Reif, 2006).

Entre 1953 et 1954, sous contrat secret avec l'armée américaine, et dans le but de développer un sérum de vérité, les effets potentiellement toxiques de la molécule et de sept autres psychotropes sont testés sur cinq espèces d'animaux de laboratoire à l'université du Michigan. Ces résultats ne seront publiés qu'en 1973 (Shulgin, 1986).

En 1959, Wolfgang Fruhstorfer, chimiste chez Merck re-synthétise la molécule (Bernschneider-Reif, Oxler, & Freudenmann, 2006), (Freudenmann, Oxler, & Bernschneider-Reif, 2006).

En 1960, deux chimistes polonais publient le premier document scientifique officiel décrivant la synthèse de la MDMA comme intermédiaire de synthèse. Le premier usage récréatif de la substance remonterait au début des années 70. En effet, des comprimés contenant de la MDMA sont disponibles dans les rues de Chicago à cette époque.

Celui que l'on considère comme le « père » de la MDMA et qui l'a popularisée est le biochimiste et pharmacologue américain Alexander T. Shulgin. Il l'a synthétisée pour la première fois en 1965, puis l'a reproduite en septembre 1976, date à laquelle il l'a testée sur lui-même. Il est le premier à parler de la MDMA lors d'une conférence scientifique (1976). Impressionné par ses effets, il présente en 1977 la molécule au psychothérapeute Léo Zeff qui l'introduit comme traitement adjuvant à la psychothérapie.

En 1978, il publie avec son collaborateur, le chimiste David Nichols, le premier rapport décrivant brièvement les effets psychopharmacologiques de la MDMA sur les humains. En 1986, il décrit la chimie et la synthèse de la molécule dans un article intitulé « The background and chemistry of MDMA » (Benzenhöfer & Passie, 2010).

Entre 1975 et 1985, la MDMA est donc utilisée aux Etats Unis par de nombreux psychothérapeutes comme adjuvant à la thérapie. En parallèle, la consommation chez les jeunes dans un but récréatif augmente sensiblement. La Drug Enforcement Agency (DEA) rend la MDMA inaccessible en 1985 en l'inscrivant sur la liste I des stupéfiants (Schedule one). Mais,

sous la pression des médecins et psychothérapeutes qui l'utilisent dans leur thérapie, elle reste autorisée sous contrôle médical jusqu'en septembre 87. Finalement, la DEA classe de manière définitive la MDMA parmi les stupéfiants en avril 88.

En France, l'ecstasy semble faire une timide apparition au milieu des années 80 mais se cantonne à un milieu très restreint. Au début des années 90, c'est autour du courant musical techno lors d'évènements de type « rave party » ou « free party » que la consommation s'étend chez les jeunes appartenant à ce milieu culturel. La loi française, par l'arrêté du 9 juillet 1986, rend la MDMA illégale sur le territoire français et l'inscrit au tableau des stupéfiants (Ministère des affaires sociales et de l'emploi, 1986).

La consommation de MDMA en comprimés (ecstasy) progresse jusqu'en 2002. Ensuite, devant la diminution régulière des teneurs en principe actif s'expliquant notamment par la pénurie mondiale de MDMA en 2009, les usages se tournent vers de nouvelles formes plus « pures » : la poudre et la forme cristal (OFDT, Drogues et addictions: données essentielles, 2013).

Contrairement à l'opinion généralement admise, la MDMA n'est donc pas une drogue nouvelle, en effet la molécule a plus de cent ans derrière elle et l'histoire nous montre que sa consommation a évolué au cours du temps : d'abord brevetée comme simple intermédiaire de synthèse d'une molécule hémostatique au début du vingtième siècle, elle est ensuite devenue, dans le milieu des années 70, un traitement adjuvant dans les psychothérapies. Classée comme stupéfiant aux Etats-Unis puis en Europe au milieu des années 80, elle devient donc illégale dans le monde. Au début des années 90 elle est utilisée à des fins récréatives en lien étroit avec le milieu techno sous la forme de comprimés d'ecstasy. Depuis 2002 environ, les comprimés laissent place à la poudre et à la forme cristal de la MDMA et se répand dans tous les milieux festifs (bars, clubs, free-party ...).

2. Statut légal en France

L'ecstasy/MDMA est inscrite dans la Liste I de la Convention des Nations Unies de 1971 concernant les substances psychotropes. C'est une drogue classée parmi les stupéfiants.

En France, l'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende (article L 3421-1 du code de la Santé Publique). Les personnes coupables de ce délit encourent également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du code pénal.

La provocation au délit prévue par l'article L. 3421-1 ou à l'une des infractions prévues par les articles 222-34 à 222-39 du code pénal, alors même que cette provocation n'a pas été suivie d'effets, ou le fait de présenter ces infractions sous un jour favorable est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende (article L 3421-4 du code de la santé publique).

Les actes de trafic sont interdits : les articles 222-34 à 222-43 du Code Pénal prévoient des amendes (jusqu'à 7 500 000 €) et une peine de prison allant jusqu'à trente ans de réclusion criminelle (articles 222-34 à 222-43 du code pénal).

3. Données épidémiologiques et statistiques

Dans la population française la consommation de MDMA reste plutôt faible, en 2014 (Tableau I), 4,3% des 18-64 ans soit environ 1 700 000 de français l'ont expérimenté (c'est-à-dire consommé au moins une fois au cours de leur vie) tandis que 0,9% soit environ 400000 personnes l'ont consommé dans l'année. Les populations des 26-34 ans et des 18-25 ans sont les plus touchées avec respectivement 8,4% et 7% d'expérimentateurs (Beck, Guignard, & Richard, 2011). Chez les jeunes de 17 ans (Tableau II), l'expérimentation s'élevait à 1,9 % en 2011 contre 3,9% en 2002 ce qui traduit une baisse notable de l'expérimentation dans cette population (Spilka, Le Nezet, & Tovar, 2012). Malheureusement, en 2014, l'expérimentation atteint 3,8% des mineurs, signe que la MDMA est bien sur la voie d'un retour.

Tableau I : Fréquence de l'expérimentation de l'ecstasy chez les 18-64 ans en 2014 (en %).

	Ensemble	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Homme	Femme
Ecstasy/ MDMA	4,3	7	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5

Tableau II : Expérimentation de l'ecstasy chez les 17 ans entre 2000 et 2014 (en %).

	2000	2002	2003	2005	2008	2011	2014
Ecstasy / MDMA	2,1	3,9	3,2	3,5	2,9	1,9	3,8

Pour la population des 15-34 ans, la France se situe bien en-dessous la moyenne européenne. C'est au Royaume-Uni et en Allemagne que les prévalences d'usage sont les plus importantes chez les jeunes avec des chiffres 4 à 5 fois supérieurs à ceux de la France (EMCDDA, 2012).

En 2011, 4,3 millions de comprimés d'ecstasy ont été saisis en Europe ce qui représente une importante baisse par rapport à 2002, année record au cours de laquelle 23 millions de comprimés ont été saisis. En proportion, les saisies d'ecstasy ne représentent que 1% des infractions liées au trafic pour les six drogues illicites principales : cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamine, méthamphétamine. Ces tendances à la baisse depuis une dizaine d'années s'expliquent par des contrôles accrus et à la saisie ciblée du principal précurseur de la MDMA.

Avec 1,51 millions de saisies en 2011, la France se classe première en terme de quantités de comprimés saisis, ce chiffre élevé s'explique notamment par le fait que la France est un pays de transit de la drogue vers les autres pays européens (Espagne et Royaume-Uni notamment) (EMCDDA, Tendances et évolutions , 2013).

En 2004-2005, c'est en milieu festif autour du mouvement « techno » que l'on comptabilise le plus de consommateurs de MDMA, 70% des personnes rencontrées dans les lieux relevant de ce courant musical (bars, clubs, discothèques ...) avaient expérimentées l'ecstasy et près de 90% dans le milieu alternatif (free party, raves ...) (Reynaud-Maurupt, 2007).

Le nombre de décès directement lié à l'usage de substances psychoactives s'élève à 280 en 2011 parmi lesquels 1% surviennent en milieu festif. Pour ces 280 décès les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) sont impliqués dans 57% des cas, puis viennent ensuite l'héroïne seule ou associée à d'autres substances (avec 54 décès), la cocaïne seule ou associée (avec 30 décès) et les amphétamines (avec 8 décès) dont la MDMA (retrouvée lors de 4 décès mais responsable dans un seul cas) (CEIP de Grenoble, 2011), (OFDT, 2013). En 2012, la MDMA est prédominante dans 6 décès et co-dominante dans 4 décès (CEIP de Grenoble, 2014).

En août 2013, lors d'un festival de musique un jeune homme est décédé suite à la prise de MDMA (un comprimé et demi au total), les analyses toxicologiques ont démontré que la MDMA était responsable du décès, en effet elle constituait la seule substance psychoactive retrouvée (Lahaie, Martinez, & Cadet-Taïrou, 2013). La mortalité liée à une substance amphétaminique et notamment à la MDMA est en augmentation ces dernières années.

4. Diversité de l'espace festif

Selon le dispositif « Tendances récentes et nouvelles drogues » (TREND), on peut distinguer deux grands espaces :

- L'espace « urbain » regroupe des lieux ouverts comme la rue et les squats. Ce milieu est marqué par la précarité et des conditions de vie difficiles, les personnes sont de grands consommateurs de substances illicites.
- L'espace « festif » dans lequel on distingue une diversité de lieux où l'on peut faire la fête et qui seront détaillés dans cette partie.

Les usagers de MDMA sont le plus fréquemment retrouvés dans les espaces festifs se rapprochant du courant musical « techno/électro ». Une statistique vient appuyer ce constat : en 2004-2005, 70% des personnes participant à des rassemblements autour des musiques électroniques (bars, soirées, discothèques, milieu alternatif...) avaient expérimenté l'ecstasy et 90% dans le milieu alternatif (raves, festivals..) soit 9 personnes sur 10 ce qui montre bien

le lien très étroit entre la culture musicale « techno » et la consommation d'ecstasy (Reynaud-Maurupt, et al., 2007). L'espace festif peut se diviser en 2 groupes : d'une part le milieu alternatif et d'autre part le milieu commercial.

Le milieu alternatif regroupe :

- La free party : c'est une fête techno qui peut se dérouler partout (champs, forêts, hangars désaffectés, ...), l'entrée est gratuite (seule une donation est demandée) et la plupart des free sont clandestines, sans demande d'autorisation préalable. Elle dure environ 24h et comporte la plupart du temps un seul « sound system » (matériel de sonorisation).
- Le teknival : ce terme est la contraction de techno et de festival, il désigne un événement d'ampleur nationale regroupant beaucoup de personnes et qui va durer plusieurs jours consécutifs au cours duquel plusieurs « sound systems » sont proposés. Depuis 2003, les teknivals sont organisés sur avis du Ministère de l'Intérieur cependant certains sont organisés illégalement. Suite à la grande répression des événements illégaux, les teknivals se font rares, le plus connu subsistant est le teknival du 1^{er} mai. La multi-son est un teknival régional.
- La rave party : ce type d'événement s'organise majoritairement de façon légale, elle se déroule dans un lieu prévu pour recevoir du monde (salle de spectacles, salle des fêtes, extérieur, ...), le droit d'accès est payant.

Dans le milieu commercial on retrouve :

- Les bars et pubs.
- Les discothèques et les clubs « électro-commercial ».

5. Aspects, formes et prix

La MDMA peut se présenter sous la forme d'un comprimé avec un logo caractéristique, d'une poudre, d'un cristal ou encore d'une pâte. Toutes ces formes galéniques seront détaillées plus tard dans la partie : B.4 Aspects et composition.

Dans les années 2000, un comprimé d'ecstasy se vendait sur le territoire français aux alentours de 15 euros. En 2009, le prix moyen d'un comprimé d'ecstasy est de 7 euros. Cette baisse de prix suit la baisse des teneurs en MDMA dans les comprimés d'ecstasy (voir Aspects et composition). En moyenne, un gramme pur de MDMA se vendait 52€ dans les années 2000 contre 32€ en 2009.

Le prix de la poudre de MDMA subit la tendance inverse de celui du comprimé (Figure 1), en effet un gramme de poudre de MDMA se vend environ 20€ dans les années 2000 contre 49€ en 2009. Là encore l'augmentation du prix suit l'augmentation des teneurs en MDMA dans les poudres (voir Aspects et composition) (Lahaie, 2011).

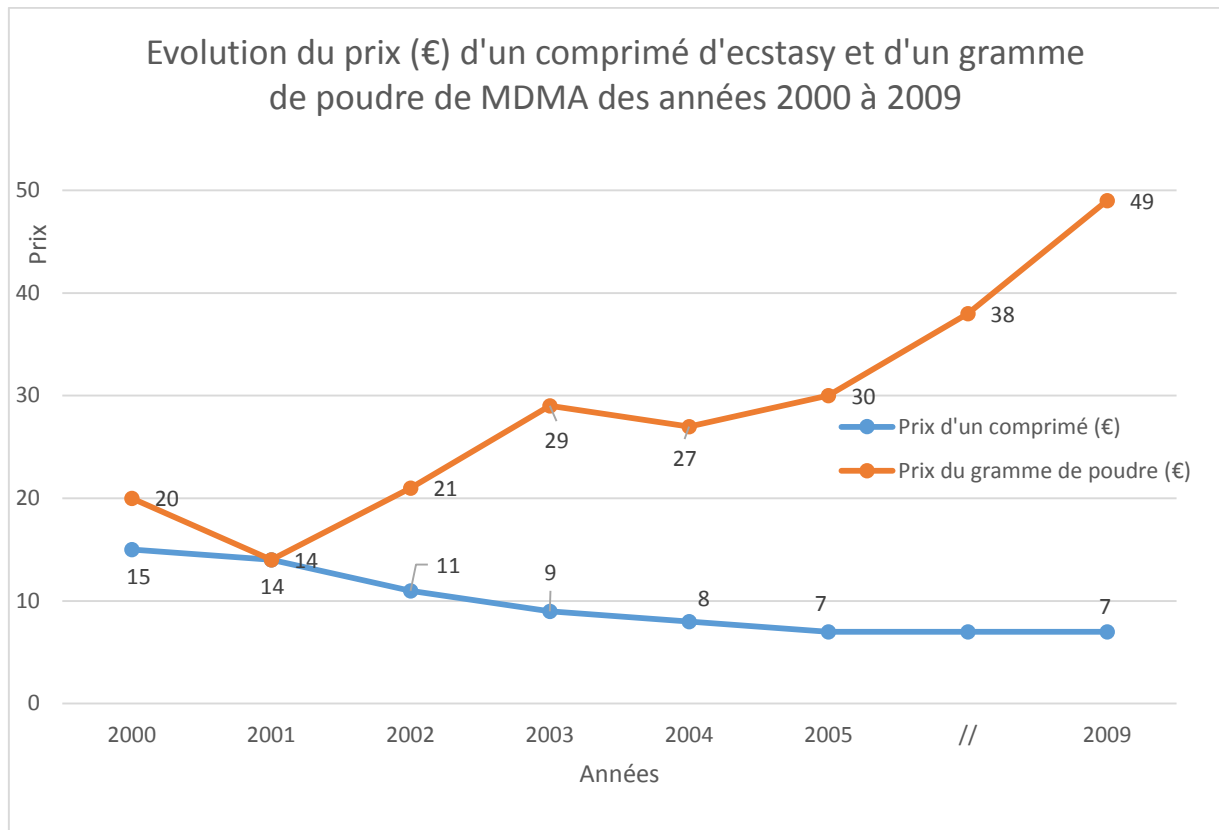


Figure 1: Evolution du prix (€) d'un comprimé d'ecstasy et d'un gramme de poudre de MDMA des années 2000 à 2009.

6. Modes de consommation en milieu festif

Il existe différents modes de consommation de la MDMA dépendant de la forme galénique sous laquelle se présente le produit. Dans cette partie, les modes d'administration les plus retrouvés dans l'espace festif vont être décrits.

a) Voie orale et « parachute »

Aussi bien en milieu festif alternatif que dans le milieu commercial, la voie orale est la plus répandue pour la prise de MDMA. Cette voie d'administration concerne la MDMA sous la forme de comprimés, gélules, poudres, cristaux et pâtes.

Selon l'enquête d'observation SINTES (Lahaie, 2011) :

- Comprimé : 98% de prise par voie orale (90 comprimés sur 92).
- Poudre et cristal : 54% de prise par voie orale (38 poudres sur 71).
- Gélule : 100% de prise par voie orale (11 gélules sur 11).
- Pâtes : 100% de prise par voie orale (3 pâtes sur 3).

La prise orale peut se faire directement en avalant les comprimés ou les gélules de MDMA. Chez les usagers on parle de « gober » les comprimés.

La méthode du parachute utilise aussi la voie orale, c'est une technique qui consiste à mettre la dose de poudre de MDMA (ou la poudre obtenue après avoir pilé des cristaux ou des comprimés) soit dans du papier de type papier cigarette, soit directement dans le verre puis de l'ingérer, la substance sera ensuite absorbée au niveau intestinal puis distribuée dans le sang (Kenerson & Lear-Kaul, 2012).

b) Voie nasale ou sniff

Cette voie représente le second mode d'administration le plus utilisé par les usagers de MDMA. A l'origine, ce mode de consommation a été très popularisé par la cocaïne. Pour l'usage de MDMA en milieu festif, il concerne très majoritairement la forme poudre ou cristal mais peu aussi concerner dans une moindre mesure la forme comprimé.

D'après l'enquête SINTES (Lahaie, 2011) :

- Poudre ou cristal : 42% de sniff (38 poudres sur 71).
- Comprimé : 2% de sniff (2 comprimés sur 92).

Le sniff consiste à prendre un produit, généralement sous forme de poudre fine, en l'aspirant avec ses narines à l'aide d'une paille ou d'un billet roulé. L'absorption du principe actif par le sang se fait via les muqueuses nasales. La voie nasale permet une action plus rapide de la MDMA et une augmentation de l'intensité des effets mais avec aussi des risques augmentés (voir partie Risques).

c) Voie pulmonaire ou « chasse au dragon »

Historiquement, l'inhalation à chaud ou « chasse au dragon » serait apparue en Chine dans les années vingt puis se serait répandue ensuite aux Etats-Unis et en Europe, elle est surtout utilisée pour la prise d'héroïne et de crack mais depuis quelques années le dispositif TREND a rapporté que cette méthode s'est étendue en milieu festif (surtout alternatif) à d'autres substances dont la MDMA. Cette voie concerne majoritairement la MDMA sous la forme de poudre ou de cristal (Cadet-Taïrou A. , et al., 2013).

Cette méthode consiste à déposer la poudre de MDMA sur une feuille d'aluminium et à la faire chauffer par en-dessous à l'aide d'un briquet jusqu'à évaporation, les vapeurs dégagées seront ensuite inhalées par l'utilisateur à l'aide d'un tube. On dit que les usagers « chassent le dragon ». L'absorption du principe actif dans le sang se fait très rapidement au niveau des alvéoles pulmonaires, la montée des effets est plus intense et apparaît plus rapidement que lors du sniff (Cadet-Taïrou, Gandilhon, & Lahaie, 2010).

d) Voie injectable

En milieu festif cette pratique est très rare. Elle consiste à s'injecter directement le produit dans le sang à l'aide d'une seringue et d'une aiguille. D'après le dispositif SINTES l'injection de MDMA sous la forme poudre ou cristal concerne un peu moins de 3% des consommateurs (Lahaie, 2011).

7. Dépistage

La MDMA est détectable et quantifiable dans les milieux biologiques tels que les urines, la salive et le sang mais aussi dans les cheveux et la sueur (Helmlin, Bracher, Bourquin, Vonlanthen, & Brenneisen, 1996). Au niveau sanguin et urinaire, la MDMA est détectable de 2 à 4 jours après la consommation.

B. Propriétés chimiques, physiques, pharmacologiques

1. Chimie

La méthylène-dioxy-méthylamphétamine (MDMA) est une molécule dérivée de la phényléthylamine. Cette molécule appartient à la famille des amphétamines, elle contient 11 atomes de carbone, 15 atomes d'hydrogène, 1 atome d'azote et 2 atomes d'oxygène.

Selon la nomenclature officielle de l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), sa dénomination est *N*-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)propane-2-amine mais la dénomination commune la plus utilisée est 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine.

Sa structure chimique (Figure 2) est celle de la méthamphétamine (Figure 3) avec en plus un radical méthylènedioxy sur le cycle aromatique. Sa structure se rapproche de celles des neurotransmetteurs comme l'adrénaline et de la noradrénaline, ou encore d'un alcaloïde comme l'éphédrine. La molécule est chirale, la MDMA est donc un mélange racémique de ses 2 énantiomères rectus (R) et sinistère (S) (Figure 4).

Formule brute : $C_{11}H_{15}NO_2$

Masse molaire : 193,2 Da

Numéro CAS : 42542-10-9

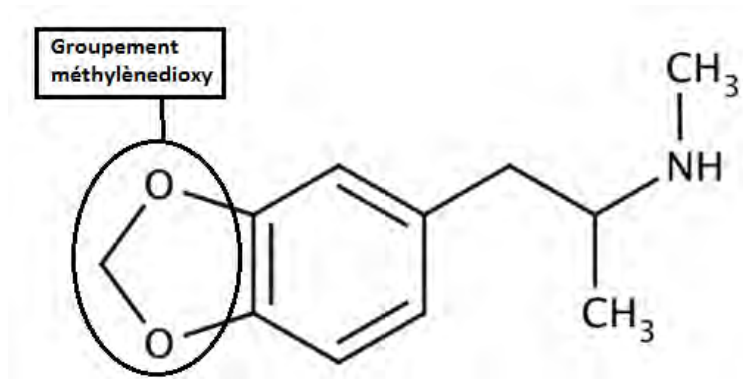


Figure 2 : MDMA ($C_{11}H_{15}NO_2$).

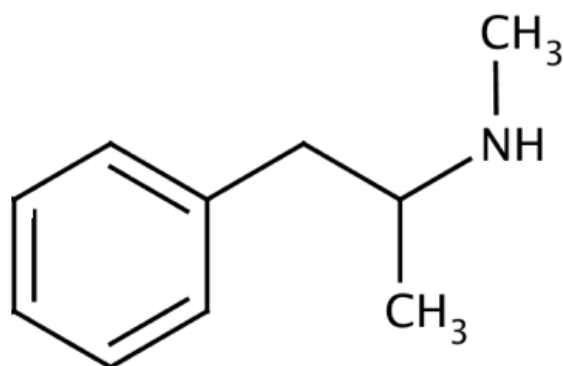


Figure 3 : Méthamphétamine ($C_{10}H_{15}N$).

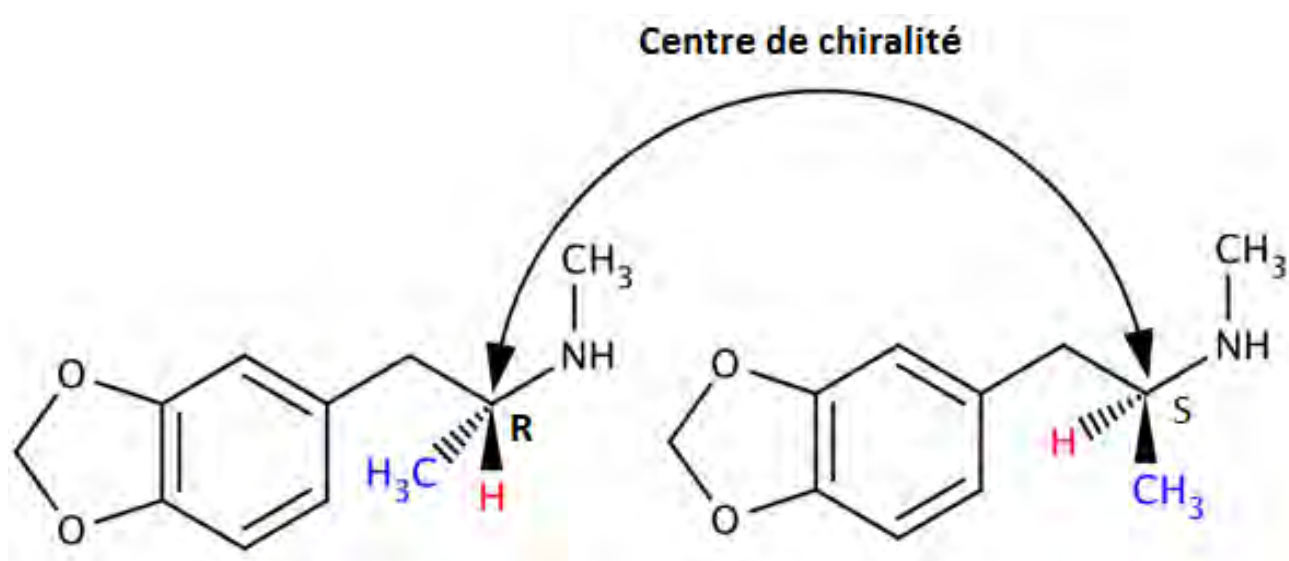


Figure 4: Enantiomères (*R*)-MDMA (à gauche) et (*S*)-MDMA (à droite).

2. Formes physiques

Le sel de MDMA le plus courant est le chlorhydrate ; à l'état pur, celui-ci est soluble dans l'eau. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche à blanc cassé ou sous forme de petits cristaux. Il existe également un autre sel de MDMA : le phosphate. La forme base de la MDMA est une huile incolore et insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Pour son usage récréatif et illicite, la MDMA se présente sous l'aspect de comprimés, de poudres ou de cristaux dont les modes de consommation ont évolué au fil des années.

3. Synthèse

Les précurseurs les plus utilisés dans les laboratoires clandestins pour la synthèse de la MDMA sont le safrole, l'isosafole et la 3,4-méthylènedioxyphényl-2-propanone (PMK). Le safrole constitue le précurseur primaire pour toute fabrication de MDMA à partir duquel les autres précurseurs peuvent être obtenus, c'est un liquide huileux incolore ou légèrement jaunâtre que l'on extrait de l'huile de sassafras et de l'essence de camphre.

La MDMA est synthétisée selon 3 méthodes principalement :

- L'amination réductive du PMK
- La réaction de Leuckart à partir du PMK
- La bromination du safrole.

Parmi ces méthodes deux se font à partir de la PMK, ce précurseur peut lui-même être obtenu selon deux méthodes. La première à partir de l'isosafole qui, après oxydation donne la PMK et une seconde méthode qui consiste en la réduction du 3,4-méthylènedioxyphényl-2-nitropropène afin d'obtenir la PMK (Swist, Wilamowski, & Parczewski, 2005).

a) L'amination réductive du PMK

C'est la méthode de synthèse la plus utilisée en Europe. Elle est basée sur une réaction d'amination réductive de la 3,4-méthylènedioxyphényl-2-propanone (PMK) en présence d'agents réducteurs (Al/Hg et NaBH₃CN), d'un catalyseur (NaBH₄) et se fait à une température de -20°C (Swist, Wilamowski, & Parczewski, 2005). Cette réaction est représentée ci-dessous :

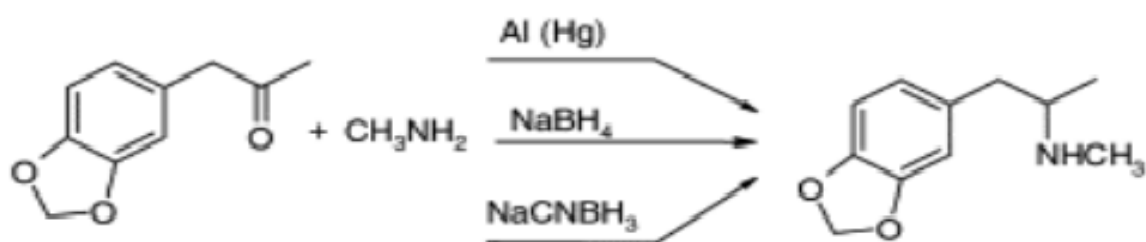


Figure 5 : Amination réductive de la PMK.

b) La synthèse de Leuckart

La synthèse de la MDMA se fait à partir du PMK dont la fonction cétone va être transformée en amine (Figure 6). Les réactifs utilisés sont l'acide formique et du formiate d'ammonium, la réaction du sel d'ammonium de l'acide formique et de la fonction cétone de la PMK entraîne la formation de la MDMA (Swist, Wilamowski, & Parczewski, 2005).

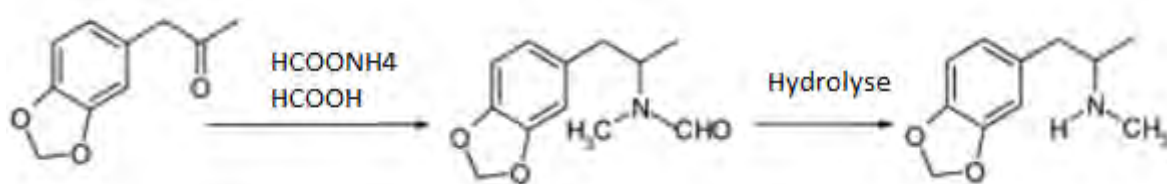


Figure 6: Réaction de Leuckart.

c) La bromination du safrole

Dans cette réaction (Figure 7), le safrole réagit avec le bromure d'hydrogène pour former le bromosafrole, la réaction de ce dernier avec de la méthylamine donne la MDMA (Swist, Wilamowski, & Parczewski, 2005). C'est cette méthode qui est décrite dans le brevet de la MDMA déposé par le laboratoire Merck en 1914.

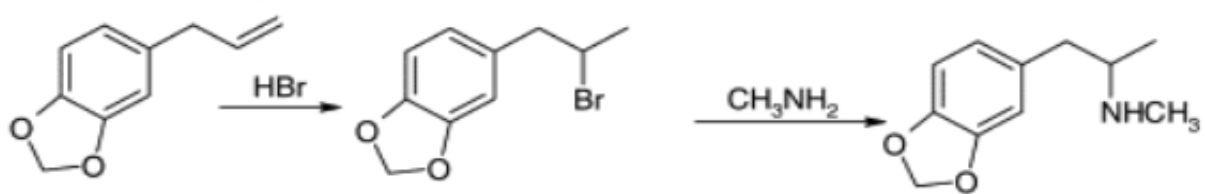


Figure 7 : Bromination du safrole

4. Aspects et composition

a) La forme comprimé ou cachet : « les ecstasys »

Au début de son usage en milieu festif au milieu des années 80, la MDMA se distribuait sous la forme de cachets ou de comprimés alors appelés « ecstasy ». Ces ecstasys étaient de couleur et de forme variables et souvent ornées d'un logo, la molécule de MDMA constituait alors le principal principe actif. Au début des années 2000, les logos les plus fréquents (Figure 8) frappés sur les comprimés sont : « Mitsubishi », un papillon ou encore le « € » d'euro, on peut aussi trouver un smiley ou un cœur (Giraudon & Pierre-Yves, 2003). Au cours des années, d'autres stimulants de synthèse ont vu le jour sous forme de cachets ou comprimés et étaient revendus sous forme d'ecstasy.



Figure 8: Exemples de comprimés d'ecstasy dans les années 2000. Source : SINTES.

Le comprimé a connu un déclin à partir de 2002, deux phénomènes majeurs peuvent expliquer cette chute :

- D'une part, on observe une perte d'intérêt pour le comprimé par les consommateurs expérimentés, pour eux cette forme est « passée de mode » avec l'impression d'avoir fait le tour, ils veulent découvrir quelque chose de nouveau (Girard & Boscher, 2010).
- D'autre part, les comprimés sont de moins en moins dosés en MDMA : la teneur moyenne en MDMA d'un comprimé était de 30% en 2000, 22% en 2009 et 15% en 2010, la qualité du produit se dégrade, l'ecstasy est moins « pur » (Lahaie, 2011).

Ce second point s'explique par le fait que dans les ecstasys, la MDMA est progressivement remplacée par des médicaments (chloroquine, bétaméthasone ...) ou par d'autres stimulants, analogues ou pas à la MDMA. Le dispositif SINTES sur la composition des produits de synthèse vient appuyer ce constat. En effet, l'analyse de 94 comprimés dans le cadre de l'enquête « SINTES 2009 » (Figure 9) a montré que seuls 14% des comprimés vendus en tant qu'ecstasy contenaient de la MDMA seule (contre 80% entre 2000 et 2005), alors que 70% n'en contiennent pas du tout.

Le principe actif le plus souvent retrouvé dans les comprimés d'ecstasy est la 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP), une molécule de la famille des pipérazines aux propriétés stimulantes et provoquant des effets secondaires notamment des maux de tête et une descente difficile. Dans 53% des comprimés la mCPP est seule, elle associée à la MDMA dans 10% des comprimés ou associée à d'autres substances pour 6% des comprimés (Lahaie, 2011). La mCPP est un agoniste des récepteurs 5-HT (Hamik & Peroutka, 1989).

La teneur moyenne en MDMA calculée à partir des échantillons en contenant réellement est faible (22%).

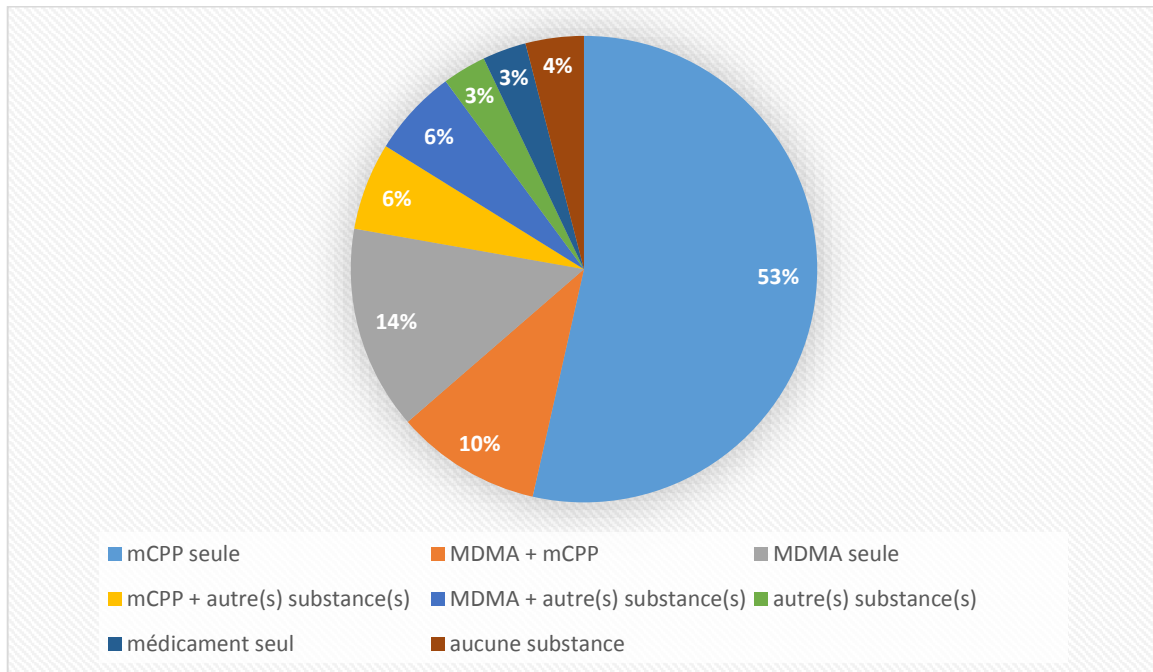


Figure 9: Substances présentes dans les 94 comprimés d'ecstasy analysés en 2009.

De plus, en 2009, il y a eu une pénurie mondiale en MDMA suite à la destruction de son principal précurseur au Cambodge, cet évènement a encore plus accentué le processus de substitution de la MDMA par d'autres principes actifs dans les comprimés d'ecstasy, à partir de cette date la forme comprimé s'est faite très rare (Lahaie, 2011).

Depuis 2011-2012 environ, cette forme serait sur la voie d'un retour, en effet des analyses effectuées sur des comprimés ont montré une teneur en MDMA importante, de plus ces comprimés ont une masse totale moyenne de 300mg en 2012/2013 contre 200-250mg sur la période 2000-2010 (Figure 10) et avec des doses en MDMA plus élevées. La dose réellement absorbée lors de la consommation de ces nouveaux comprimés est donc plus élevée ce qui rend leur usage plus dangereux pour la santé des usagers. Le décès d'un jeune homme suite à la consommation d'un comprimé et demi de MDMA fortement dosé (entre 150 et 200mg pour chaque comprimé) illustre bien le danger que représente ces nouveaux comprimés hautement dosés (Lahaie, Martinez, & Cadet-Tairou, 2013).

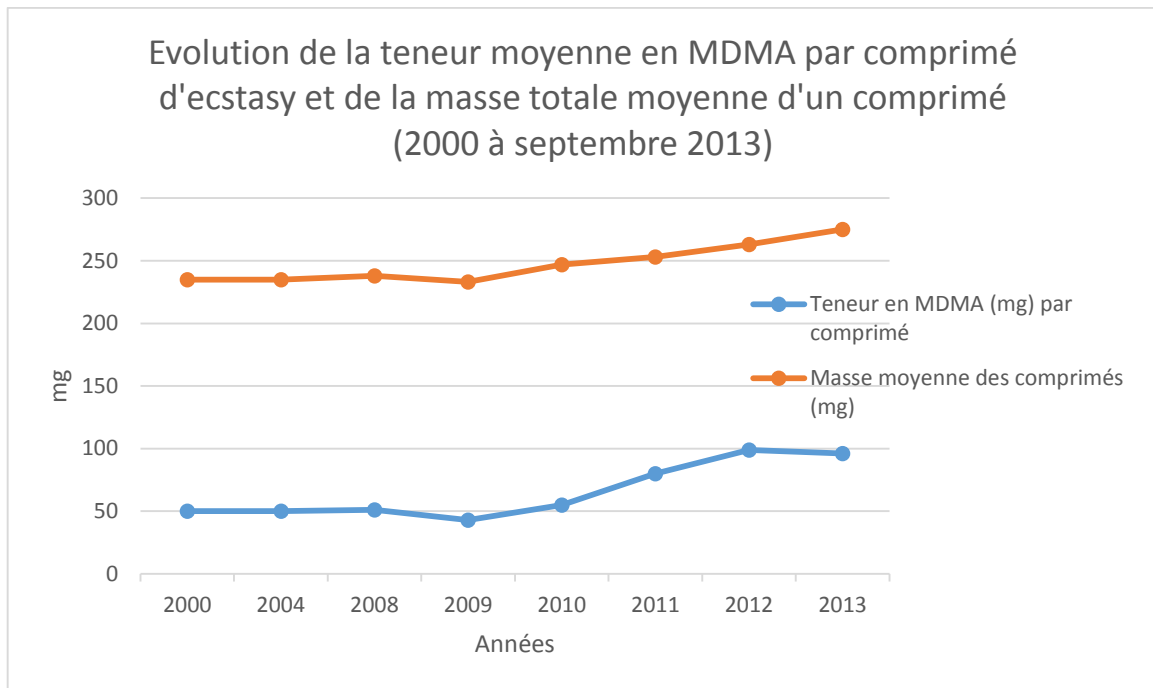


Figure 10: Evolution de la teneur moyenne en MDMA par comprimé d'ecstasy et de la masse totale moyenne d'un comprimé (2000 à septembre 2013). Source : INPS-Fichier STUPS.

Les comprimés sont donc plus gros, plus épais, plus larges et plus concentrés en MDMA que ceux des années 2000, ils peuvent être ornés d'un logo mais aussi être eux-mêmes un logo en trois dimensions (Figure 11) qui les rend plus attrayants (OFDT, 2013), (Cadet-Taïrou A. , et al., 2013).

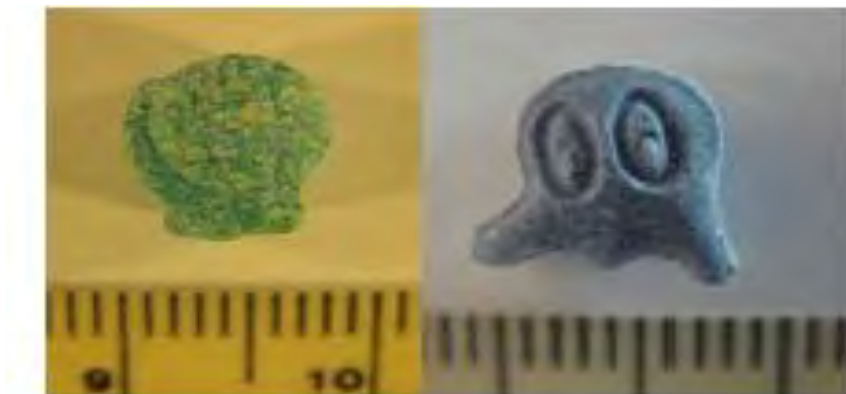


Figure 11 : Exemples des nouveaux comprimés « 3D ». Source : Institut national de police scientifique.

b) La poudre ou les cristaux de MDMA

La MDMA peut se retrouver sous la forme d'une poudre de couleur claire (blanche à rosée). En 2006, une nouvelle forme dite « cristal » a fait son apparition au sein du dispositif TREND, la MDMA a l'aspect de cailloux ou de cristaux translucides qu'il est nécessaire de réduire en poudre avant la consommation (Cadet-Tairou, Gandilhon, & Lahaie, 2010). Ces formes sont considérées comme plus « pures » par rapport aux comprimés d'ecstasy.

Sur la période 2000-2009, la forme poudre subit la tendance inverse du comprimé, sa disponibilité est croissante en Europe (OFDT, 2013). Entre novembre 2008 et décembre 2009, en France, la part de MDMA sous la forme poudre représente 40% des collectes effectuées par le dispositif SINTES contre 14% entre 2000 et 2005 (Lahaie, 2011).

La teneur moyenne en MDMA des poudres analysées augmente au cours des années, elle était de 12% en 2001 puis a atteint 47% en 2009 (Figure 12) (Cadet-Tairou A. , et al., 2013).

Durant cette décennie (2000-2010), la pureté des poudres s'accroît tandis que parallèlement la qualité et la pureté des comprimés se dégradent. Ces deux phénomènes expliquent que les consommateurs se tournent vers la poudre et délaissent la forme comprimé. On note une diminution de la teneur en MDMA des poudres en 2008/2009 qui correspond à la période où il y a eu une pénurie de MDMA, suite à la destruction de son principal précurseur.

Les résultats d'analyses concernant la composition de 73 poudres vendues en tant que MDMA en 2009 (SINTES) sont représentés sur la Figure 13. La MDMA est présente (seule ou associée) dans plus d'une poudre sur deux alors qu'elle est absente de 70% des comprimés collectés. De plus, dans les poudres analysées contenant réellement de la MDMA la teneur moyenne en MDMA est de 72% (contre 22% dans les comprimés), ces données viennent confirmer la tendance à la baisse de la pureté des comprimés et l'augmentation de la teneur en MDMA des poudres observée depuis le début des années 2000.

La poudre contient donc plus fréquemment le principe actif et avec des teneurs en MDMA beaucoup plus importantes que celles des comprimés (Lahaie, 2011).

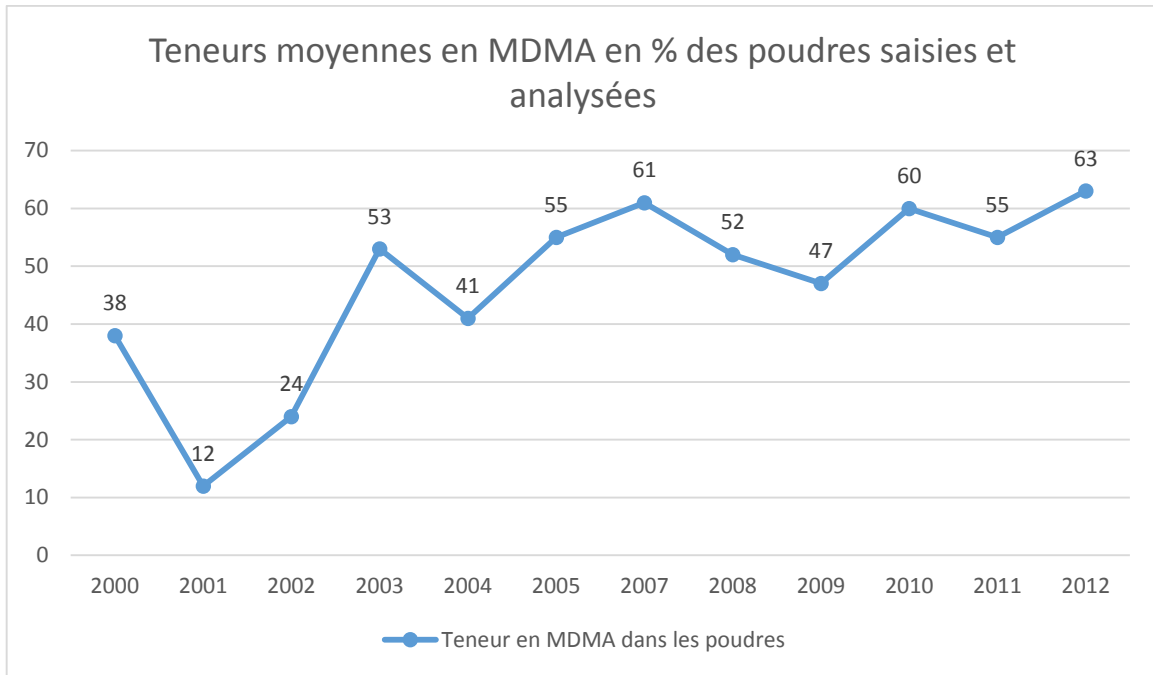


Figure 12: Teneurs moyennes en MDMA en % des poudres saisies et analysées. Source : INPS-Fichier STUPS.

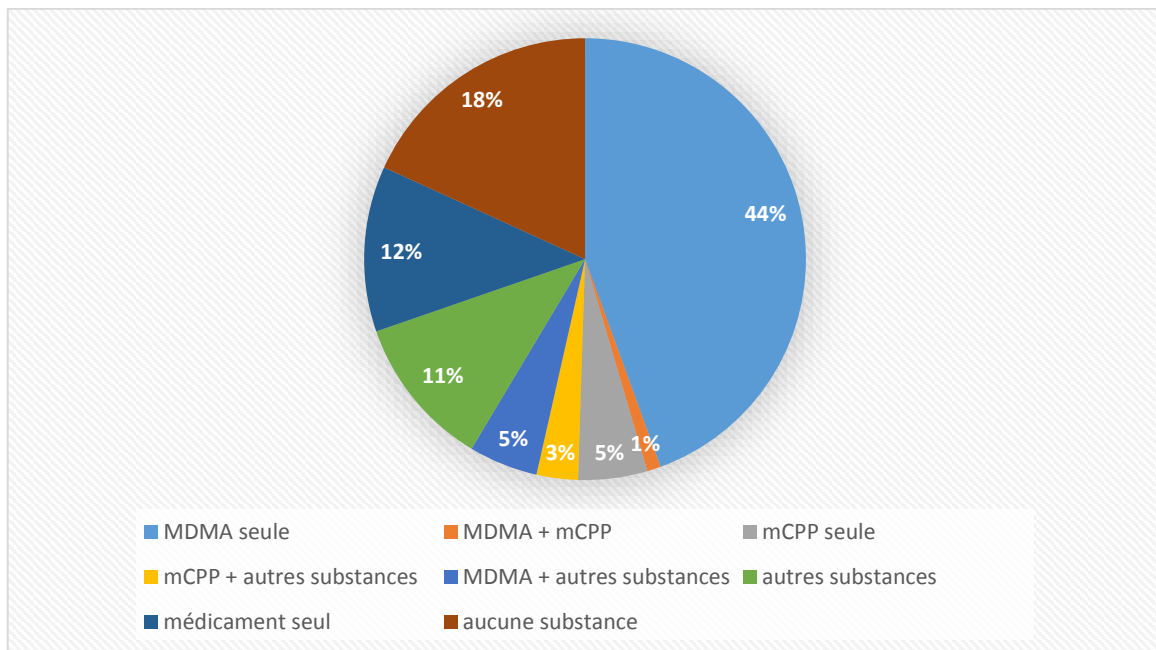


Figure 13 : Substances présentes dans les 73 poudres de MDMA analysées en 2009.

En 2011, une poudre contient en moyenne 55% de MDMA, ce pourcentage atteint 63% en 2012 et augmente encore l'année suivante. En 2013, la molécule se retrouve sous la forme de poudre ou de cristaux et suscite un réel intérêt chez les consommateurs qui la considèrent comme une nouvelle drogue. En termes de teneur moyenne en MDMA, la poudre reste plus concentrée en principe actif en comparaison avec les nouveaux comprimés 3D d'ecstasy, par exemple en 2012 un comprimé d'ecstasy contient en moyenne 35-50% de MDMA contre 60-70% dans une poudre la même année (Cadet-Taïrou A. , et al., 2013).

Comme les nouveaux comprimés d'ecstasy, l'aspect de la poudre évolue, on la trouve sous la forme poudreuse ou sous la forme de cristaux, sa couleur peut varier (noire, jaune ou flashy) (OFDT, Drogues et addictions: données essentielles, 2013).

c) La gélule ou capsule

La MDMA se présente aussi en gélule (capsule à enveloppe dure) ; la poudre est alors introduite dans une enveloppe dure et creuse constituée de gélatine, elle est destinée à la voie orale.

d) Autres substances identifiées

Sur les 182 échantillons vendus sous l'appellation « ecstasy » ou « MDMA » (poudre, comprimé et gélule) collectés et analysés par le « Système d'identification national des toxiques et substances (SINTES), 17 substances ont été identifiées en plus de la MDMA. Il s'agit du mCPP, de la caféine, de la chloroquine (antipaludéen), l'amphétamine, la méphédronne (stimulant de synthèse de la famille des cathinones), le paracétamol (antalgique et antipyrétique), la lidocaïne (anesthésique local), la kétamine (anesthésique général), la méthamphétamine, la fluoro-amphétamine, le 2C-B ou 4-bromo-2,5-diméthoxyphénylamine (psychostimulant et hallucinogène de la famille des phénylamines), le dextropropoxyphène (analgésique opioïde), la chlorphénamine (antihistaminique H₁ à effet sédatif et anticholinergique), le gamma-hydroxybutyrate (GHB)

qui est une drogue de synthèse aux propriétés sédatives et anesthésiantes, le mannitol (glucide), le para-fluorophenylpipérazine (pFPP) qui est un stimulant psychoactif et hallucinogène de la famille des pipérazines et le para-méthoxyméthamphétamine (PMMA) aux effets stimulants et hallucinogènes. Les substances sont citées par ordre décroissant en fonction du nombre de fois où elles sont retrouvées dans les différentes formes de MDMA, autrement dit le mCPP est le plus retrouvé (74 fois) alors que le PMMA n'est retrouvé qu'une fois dans un comprimé. Il est intéressant de signaler que dans 19 échantillons sur les 182 analysés, il n'y avait aucune substance active (Lahaie, 2011).

En 2015, l'OFDT met en garde les usagers quant à la circulation possible sur le territoire français de comprimés contenant de la PMMA et vendus sous l'appellation « ecstasy ». En effet, des comprimés fortement dosés en PMMA ont été identifiés et analysés en Espagne, en Belgique, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas. Ils sont de couleur rose orangé et se présentent sous la forme d'un pentagone orné du logo « S » de « Superman » sur les deux faces (Figure 14). Cette molécule est proche de la MDMA au niveau de sa structure moléculaire cependant ses effets sont différents (non empathogène, non entactogène, hallucinogène) et elle demeure plus toxique que la MDMA et donc plus dangereuse pour les consommateurs. En effet, 6 décès seraient imputables à cette substance psychoactive durant l'année 2014 dans l'Union Européenne (Néfau, Martinez, & Cadet-Tairou, 2015).



Figure 14: Comprimé contenant de la PMMA.

5. Pharmacologie et mécanisme d'action

Les études réalisées dans le but d'élucider le mécanisme d'action pharmacologique de la MDMA sont nombreuses, l'essentiel de ces expérimentations a été réalisé chez les rongeurs tels que le rat ou la souris, les études sur les primates non humains ou sur les humains se faisant très rares.

Ces études montrent que les effets stimulants et les propriétés entactogènes de la MDMA sont en relation étroite avec le mécanisme d'action pharmacologique de cette molécule au niveau central. En effet, suite à la consommation de MDMA, on observe, au niveau du cerveau, une modification de l'activité de trois systèmes monoaminergiques : sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique. La MDMA a également une action sur certains systèmes enzymatiques, et induit la production de radicaux libres.

a) Action sur le système sérotoninergique

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neuromédiateur qui joue également le rôle d'hormone locale.

Au niveau périphérique, on trouve de la sérotonine (hormone) dans les cellules entérochromaffines de la paroi intestinale, ces cellules épithéliales sont responsables de la synthèse et du stockage de 90% de la sérotonine du tractus digestif. La sérotonine est également présente dans les plaquettes sanguines, elle n'y est pas synthétisée mais stockée.

Au niveau central, le domaine sérotoninergique est constitué par :

- Des neurones dont les corps cellulaires sont rassemblés dans les noyaux du raphé dorsal et médian, leurs axones se projettent dans le système limbique notamment (hippocampe, hypothalamus, cortex préfrontal) et forment le faisceau médian du télencéphale, ascendant.

- Des neurones dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux du raphé *magnus*, *pallidus* et *obscurus* et dont les axones se projettent dans la moelle épinière (Figure 15).
- Des neurones dont les corps cellulaires sont situés au niveau de l'épiphyse.

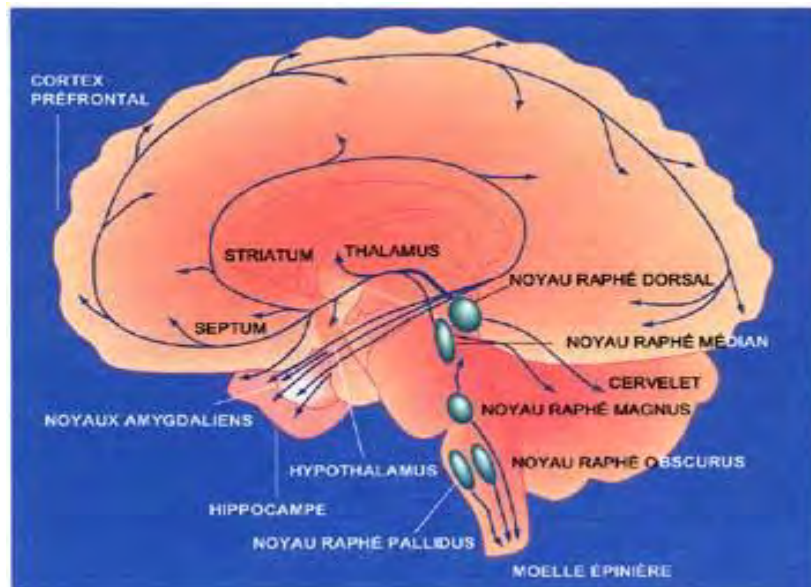


Figure 15: Localisation des neurones sérotoninergiques au niveau central.

Source : <http://accs.ens-lyon.fr/biotic/neuro/drogues/html/serotonine.htm>

La production de cette monoamine biogène a lieu dans les cellules du raphé du système nerveux central et dans les cellules entérochromaffines de la paroi intestinale. Le L-tryptophane est hydroxylé par la tryptophane hydroxylase, enzyme limitante de cette voie de synthèse, pour former le L-5-hydroxytryptophane qui subit ensuite une rapide décarboxylation par une décarboxylase des acides aminés aromatiques pour former la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine (Figure 16). Après sa synthèse la 5-HT est stockée dans des vésicules de stockage grâce à des transporteurs vésiculaires (vesicular monoamine transporter = VMAT), la 5-HT libre est détruite dans le cytoplasme par les monoamines oxydases (Landry & Gies, 2009).

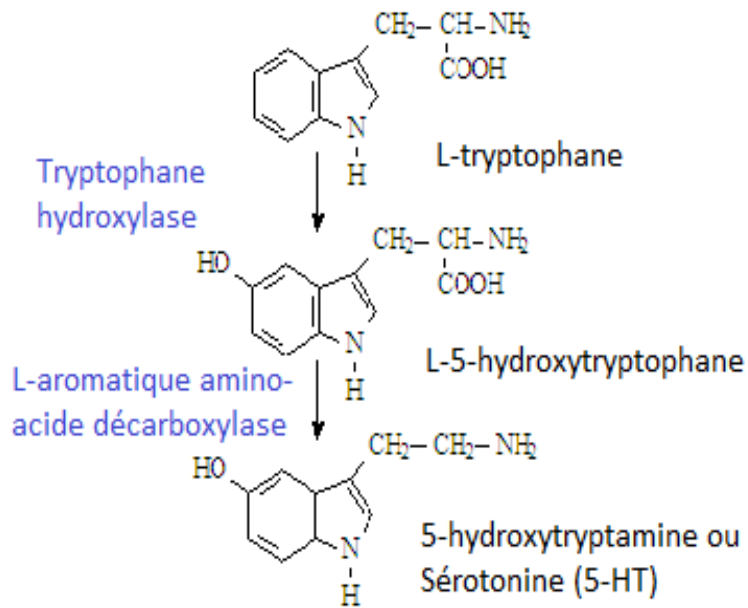


Figure 16: Synthèse de la sérotonine à partir du L-tryptophane.

Dans les conditions physiologiques normales, suite à l'arrivée d'un message nerveux pré-synaptique, les vésicules de stockage fusionnent avec la membrane du neurone pré-synaptique et la sérotonine est libérée dans la fente synaptique. Dans la fente, la 5-HT se fixe sur ses récepteurs présents au niveau du neurone post-synaptique, ensuite elle est recapturée par son transporteur membranaire sélectif SERT présent au niveau pré-synaptique ou par simple diffusion à travers la membrane ou encore inactivée par les MAO.

La dégradation de la sérotonine est assurée par la monoamine oxydase MAO qui existe sous deux isoformes : MAO-A et MAO-B la première ayant une affinité plus élevée que la seconde pour la sérotonine. Suite à l'action de cette enzyme on obtient un métabolite, le 5-hydroxy-indole-acétaldéhyde qui sera oxydé par une aldéhyde-déshydrogénase en acide 5-hydroxy-indole-acétique (Figure 17) constituant le principal métabolite de la sérotonine éliminé par voie urinaire (Landry & Gies, 2009).

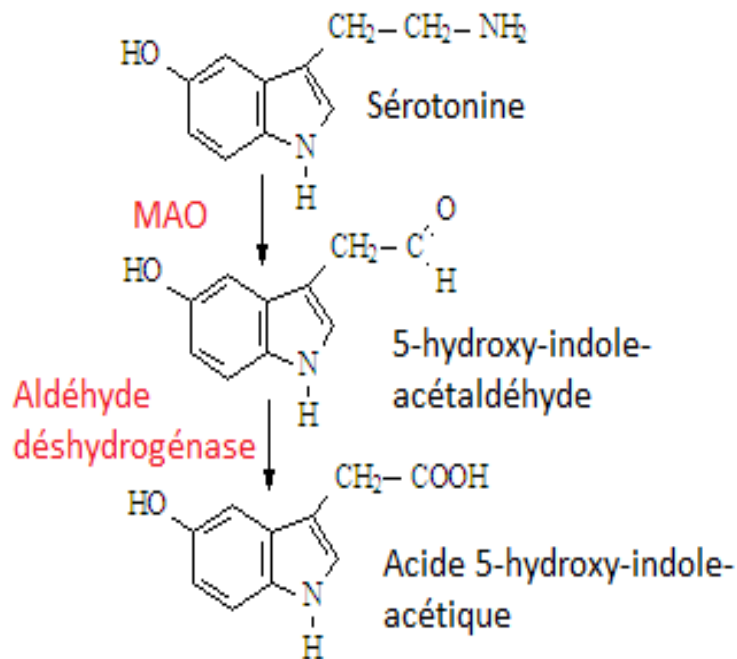


Figure 17: Dégradation de la sérotonine.

Au niveau central, la sérotonine a un rôle dans la régulation et le contrôle du sommeil, de la mémoire et de l'apprentissage ainsi que de l'humeur, de l'agressivité, des émotions, du comportement sexuel et alimentaire (appétit, satiété). Elle est également impliquée dans la physiopathologie des migraines et de la dépression psychique.

En périphérie, ce neurotransmetteur joue un rôle majeur au niveau cardiovasculaire dans la régulation de la pression artérielle et au niveau des muscles lisses de l'intestin (effet émétisant, augmentation de la motilité intestinale), des bronches (bronchoconstriction) et de l'utérus (contractions) (Allain, 2000), (Etienne, 2004).

(1) Libération et déplétion de sérotonine dans le cerveau

Par des études utilisant des techniques de microdialyse *in vivo* chez le rat, il a été démontré, grâce à une méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC), que

l'administration de MDMA chez le rat induit une libération rapide et massive de 5-HT (Gough, Ali, & Slikker W, 1991). Puis, la concentration en 5-HT dans les tissus cérébraux diminue dès les premières heures suivant l'administration de MDMA (Schmidt, Levin, & Lovenberg, 1987) (Gough, Ali, & Slikker W, 1991).

Cette première phase de libération importante a également été démontrée *in vitro* par incubation de MDMA sur tranches cérébrales (Koch & Galloway, 1997) ou synaptosomes (O'Loinsigh, Boland, & Kelly, 2001).

Les capacités de la MDMA, de la méthamphétamine, de la p-chloroamphétamine (PCA) et de la fenfluramine, à induire une libération de 5-HT dans les synaptosomes ont été comparées. Il a été démontré que c'est la PCA qui entraîne la libération la plus importante de sérotonine, vient ensuite la fenfluramine puis la MDMA et enfin la méthamphétamine. De plus, l'administration de fluoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) inhibe le phénomène de libération de 5-HT par la MDMA, la méthamphétamine, la PCA et la fenfluramine suggérant un même mécanisme transporteur-dépendant impliquant le transporteur SERT de la sérotonine (Berger, Gu, & Azmitia, 1992).

L'action de la MDMA se fait donc en deux phases, d'abord une phase de libération rapide et importante de 5-HT puis une seconde phase de déplétion quelques heures après correspondant à un épuisement des stocks de sérotonine. Un mécanisme d'action impliquant le SERT est en jeu.

(2) Inhibition du transporteur SERT de la sérotonine

Han et Gu ont comparé le potentiel de cinq molécules psychostimulantes (cocaïne, méthylphénidate, amphétamine, méthamphétamine, MDMA) à inhiber les transporteurs de la sérotonine (SERT), de la dopamine (DAT) et de la noradrénaline (NET) provenant de souris ou d'humains et ensuite exprimés dans des cellules. Dans cette étude l'affinité du ligand à son récepteur est traduite par la constante d'inhibition K_i , plus K_i est petit et plus l'affinité du ligand pour le récepteur est grande. Dans les cellules exprimant les récepteurs SERT, DAT et NET de la souris, la MDMA inhibe avec une plus forte affinité SERT ($K_i=0,64$) que NET ($K_i=1,75$) et que DAT ($K_i=4,87$), ces résultats confirment ce qui avait été démontré précédemment avec

les synaptosomes de rat, à savoir que la MDMA se liait avec une plus forte affinité au SERT ($K_i=238$) qu'au NET ($K_i=462$) et qu'au DAT ($K_i=1572$) (Rothman, Baumann, & Dersch, 2001). Dans les cellules exprimant les récepteurs humains, la MDMA inhibe préférentiellement NET ($K_i=1,19$) puis SERT ($K_i=2,41$) puis DAT ($K_i=8,29$) (Han & Gu, 2006).

De plus, il a été démontré que la MDMA inhibe l'expression du SERT au niveau de la membrane (diminuant ainsi le transport de la 5-HT) en entraînant son internalisation. D'autre part, l'activation de la protéine kinase C (PKC) joue un rôle dans la phosphorylation du SERT et entraîne son internalisation dans des vésicules. C'est pourquoi des chercheurs ont étudié le rôle probable de la MDMA sur le SERT via la PKC et ont montré que sur des cellules préalablement traitées par un inhibiteur de la PKC la MDMA n'avait aucun effet. Ceci a permis de conclure que la MDMA entraîne une régulation négative de la fonction et de la localisation au niveau membranaire du transporteur SERT de la sérotonine via un mécanisme dépendant d'une protéine kinase C (Holley, B, & BM, 2013).

L'analyse de ces publications a permis de démontrer l'affinité élevée de la MDMA pour le transporteur SERT ou 5-HTT (sérotonine transporteur) et sa capacité à l'inhiber, il en résulte un blocage de la recapture de la sérotonine de la fente synaptique vers le cytoplasme du neurone pré-synaptique, la 5-HT s'accumule alors dans la fente.

(3) MDMA : substrat des transporteurs de la sérotonine

Comme la 5-HT, la MDMA et les autres dérivés amphétaminiques sont des substrats du transporteur SERT et vont s'y lier au niveau de la membrane (Rothman, Baumann, & Dersch, 2001). Par le biais de ce transporteur, la MDMA et les ions sodium Na^+ sont co-transportés à travers la membrane et se retrouvent dans le neurone pré-synaptique. Le passage de la MDMA dans le neurone peut également se faire par diffusion passive à travers la membrane pour des concentrations en MDMA importantes (Capela, Carmo, & Remiao, 2009).

Une fois à l'intérieur du neurone, la MDMA interagit avec le VMAT type 2 (vesicular monoamine transporter) entraînant une libération rapide et importante de la sérotonine

contenue dans les vésicules de stockage. Une étude réalisée sur des rats a suggéré que la libération importante de sérotonine des vésicules de stockage dans le cytoplasme se fait par un mécanisme d'échange via un transporteur. Cette étude a aussi démontré que la MDMA est un substrat du VMAT(2) et il est probable que son passage dans les vésicules se fasse par le VMAT(2) (Partilla, Dempsey, & Nagpal, 2006). Par ce mécanisme d'échange la sérotonine contenue dans les vésicules est libérée dans le cytoplasme. La concentration intracellulaire en 5-HT est donc supérieure à la concentration en 5-HT extracellulaire, la 5-HT va donc quitter le neurone pré-synaptique le long du gradient de concentration créé, ce passage se fait par un transporteur.

Une étude réalisée avec des synaptosomes provenant de cerveau de rat a montré le rôle majeur du transporteur SERT dans la libération massive de 5-HT dans la fente synaptique induite par la MDMA (Hekmatpanah & Peroutka, 1990). De plus, d'autres résultats indiquent que la libération de 5-HT induite par la MDMA est calcium (Ca^{2+}) dépendante (Crespi, Mennini, & Gobbi, 1997). La sérotonine va donc quitter le neurone pré-synaptique le long du gradient de concentration créé pour se retrouver au niveau de la synapse, ce passage se fait par l'intermédiaire du transporteur SERT dont la fonction s'est inversée (Capela, Carmo, & Remiao, 2009).

(4) Inhibition de la Tryptophane Hydroxylase

Chez le rat, l'administration sous cutanée de MDMA (10mg/kg) cause une diminution de l'activité de la tryptophane hydroxylase (TPH), enzyme limitante de la synthèse de la sérotonine. En effet, 15 minutes après l'injection, l'activité enzymatique de la TPH commence significativement à diminuer dans le cortex frontal, dans le striatum, l'hippocampe et l'hypothalamus (Stone, Merchant, & Hanson, 1987). Schmidt et Taylor ont démontré que cette inhibition marquée de l'activité enzymatique de la TPH restait détectable plus de deux semaines après l'injection d'une dose unique de MDMA (Schmidt & Taylor, 1987).

Une injection unique de MDMA directement au niveau central n'altère pas l'activité de la TPH au niveau cortical et striatal alors qu'une perfusion intracérébroventriculaire à concentration constante d'une heure la réduit fortement. Ces données suggèrent que la formation d'un

métabolite actif de la MDMA au niveau périphérique serait responsable des effets neurochimiques de l'ecstasy (Schmidt & Taylor, 1988).

L'utilisation de la flunarizine, bloquant les canaux Ca^{2+} non-NMDA, a permis de démontrer l'implication de l'influx calcique dans la diminution de l'activité de la TPH induite par la MDMA (Johnson, Mitros, & Stone, 1992).

De plus, la diminution de l'activité de la TPH induite par la MDMA est influencée par la température du corps. A température ambiante (25°C), l'administration d'une dose unique de MDMA (20 mg/kg, en sous cutané) entraîne, deux heures après, une hyperthermie (38°C) chez le rat alors que pour une température de 6°C, pour la même dose, la réponse est hypothermique (35°C). Une réduction significative de l'activité de la TPH a été observée dans l'hippocampe, le striatum et le cortex frontal pour les animaux hyperthermiques alors que cette activité n'est pas modifiée chez les animaux hypothermiques (Che, Johnson, & Hanson, 1995).

b) Action sur le système dopaminergique

Dans ce système, le neuromédiateur est la dopamine (DA) qui fait partie des catécholamines. Au niveau central (Figure 18), le système dopaminergique est constitué par :

- des neurones localisés dans la substance noire compacte dont les axones forment le faisceau nigro-strié.
- des neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale dont les axones forment le faisceau méso-limbique et méso-cortical.
- des neurones retrouvés dans l'hypothalamus (faisceau tubéro-infundibulaire).
- d'autres neurones dopaminergiques sont aussi présents dans le bulbe olfactif, la rétine ou encore le centre du vomissement.

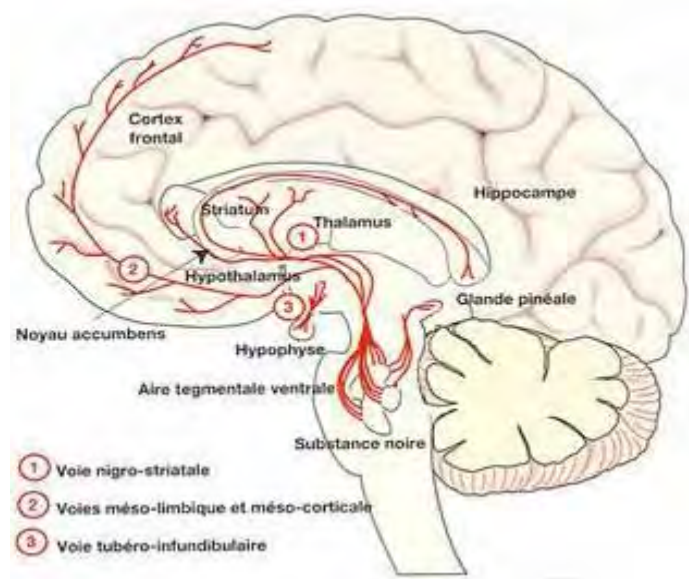


Figure 18: Neurones dopaminergiques au niveau du SNC.

Source : accs.ens-lyon.fr/accs/ressources/neurosciences

Au niveau périphérique, le domaine dopaminergique comprend des neurones dans les ganglions végétatifs et des fibres post-ganglionnaires au niveau des vaisseaux rénaux.

Le précurseur de la dopamine est un acide aminé, la tyrosine. Par un transport actif spécifique, cet acide aminé est capté par le neurone. Au niveau du cytoplasme, la tyrosine est transformée en 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) par la tyrosine-hydroxylase, enzyme limitante de la biosynthèse de la DA. La Dopa subit une décarboxylation par action de la Dopa-décarboxylase pour donner la dopamine ou DA. La DA passe ensuite dans les vésicules de stockage par transport actif tandis que la DA libre est catabolisée par action des MAO (Figure 19).

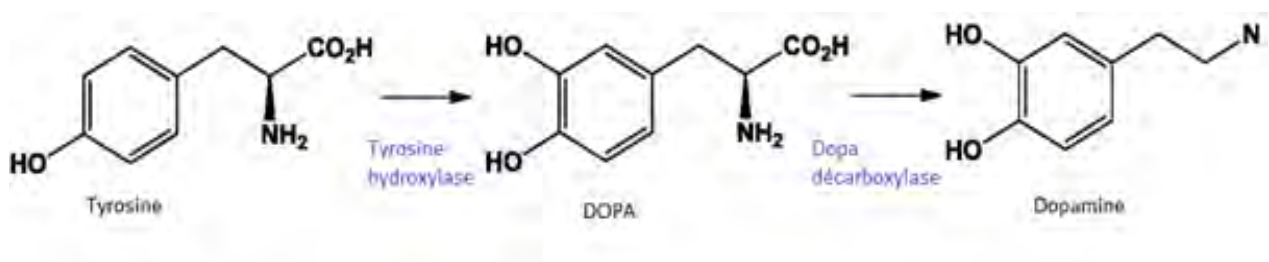


Figure 19: Biosynthèse de la dopamine à partir de la tyrosine.

L'arrivée du potentiel d'action au niveau du neurone pré-synaptique entraîne la libération de la dopamine dans la fente synaptique, puis la DA se fixe sur les récepteurs dopaminergiques du neurone post-synaptique et également sur les autorécepteurs pré-synaptiques (rétrocontrôle de la libération de DA). Après stimulation, la dopamine est recaptée au niveau pré-synaptique.

La dégradation de la dopamine est représentée ci-dessous, elle est assurée par l'action concomitante de trois enzymes : la MAO, la catéchol-o-méthyltransférase (COMT) et l'aldéhyde deshydrogénase (AD). La dopamine est catabolisée en acide homovanillique (HVA) excrété dans les urines.

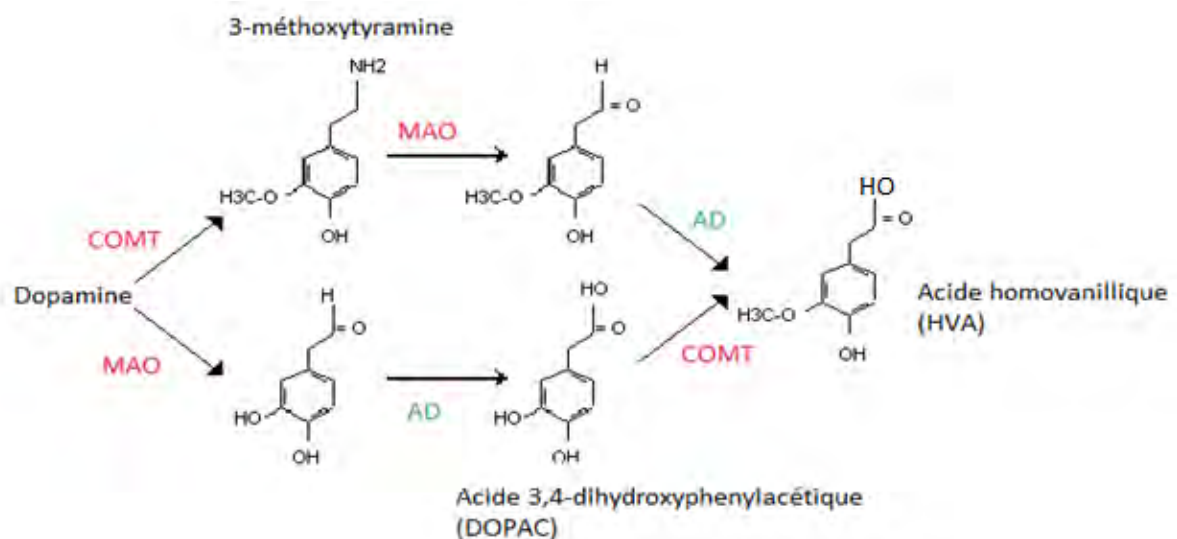


Figure 20: Catabolisme de la dopamine.

Au niveau central, les fonctions contrôlées par le système dopaminergique sont :

- la motricité (voie nigro-striée)
- la régulation des émotions et les systèmes de récompense (voie méso-limbique)
- les processus de mémorisation et attention (voie méso-corticale)
- la régulation de la sécrétion de prolactine et de l'hormone de croissance par l'hypophyse (voie tubéro-infundibulaire)
- les nausées et vomissements (stimulation des récepteurs D₂)

- la vision et l'olfaction.

Les effets périphériques de la dopamine s'exercent au niveau des vaisseaux (vasodilatation), du cœur (effet inotrope positif) ou encore de l'intestin (diminution du péristaltisme).

(1) Libération et déplétion de dopamine dans le cerveau

L'administration de MDMA chez l'animal entraîne une rapide et importante libération de dopamine dans le cerveau (Gough, Ali, & Slikker W, 1991), (Koch & Galloway, 1997), (Crespi, Mennini, & Gobbi, 1997). Cette dernière est multipliée par dix pour une administration de 10 mg/kg de MDMA (Gudelsky & Nash, 1996). Après cette phase de libération, on observe, comme pour la sérotonine, une phase de déplétion en dopamine dans le cerveau (Gough, Ali, & Slikker W, 1991).

La libération de sérotonine induite par la MDMA résulte de l'interaction entre le transporteur SERT et la MDMA, de la même manière la libération de dopamine MDMA-induite pourrait être liée à l'interaction de la MDMA avec le transporteur responsable de la recapture de dopamine mais cette hypothèse est controversée.

Une étude *in vivo* menée par Nash et Brodtkin a montré que la perfusion de MDMA directement dans le striatum entraîne une libération dose-dépendante et temps-dépendante de dopamine dans le cerveau. Le prétraitement avec le mazindol ou le GBR 12909 (inhibiteurs de la recapture de DA) avant la perfusion de MDMA atténue significativement la libération de dopamine (Nash & Brodtkin, 1991).

De plus, quelques années plus tard, une étude *in vitro* démontre aussi que ce même inhibiteur antagonise la libération de dopamine suite à l'administration de MDMA (Koch & Galloway, 1997). A l'inverse, par des techniques de microdialyse *in vivo* et l'administration de MDMA, Mechan et ses collaborateurs ont démontré que le GBR 12909 augmentait la concentration en dopamine extracellulaires (Mechan, Esteban, & O'Shea, 2002).

Tous ces résultats suggèrent l'hypothèse suivante : la dopamine entre au niveau des extrémités dopaminergiques par simple diffusion, sans intervention du transporteur de la dopamine.

Un prétraitement avec la fluoxétine entraîne une diminution importante de la libération MDMA-induite de dopamine, cette observation suggère une implication de la 5-HT et de son transporteur dans la réponse dopaminergique (Koch & Galloway, 1997).

Gudelsky et ses collaborateurs ont démontré que la libération MDMA-induite de dopamine au niveau du striatum est fortement potentialisée par un prétraitement avec un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, le 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine. Ces données ont permis de démontrer le rôle majeur des récepteurs 5-HT₂ dans la libération de dopamine au niveau du cerveau (Gudelsky, Yamamoto, & Nash, 1994). La libération de dopamine pourrait donc résulter d'un processus de facilitation impliquant l'action de la sérotonine sur certains de ses récepteurs sérotoninergiques (Benloucif, Keegan, & Galloway, 1993).

La libération de 5-HT n'est pas altérée suite à un prétraitement avec la désipramine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (antidépresseur tricyclique), alors que l'utilisation de ce même inhibiteur entraîne une diminution significative de la libération de DA au niveau de l'hippocampe (Shankaran & Gudelsky, 1998). La MDMA pourrait donc pénétrer au niveau des extrémités neuronales noradrénergiques via le transporteur de la NA et augmenter l'efflux de la dopamine vers la fente synaptique (Shankaran & Gudelsky, 1998).

(2) Inhibition du transporteur DAT de la dopamine

Il a été démontré que la MDMA inhibe le transporteur SERT de la sérotonine, le transporteur NET de la noradrénaline et le transporteur DAT de la dopamine. L'affinité de la MDMA pour le DAT ($K_i=8,29$) est bien moins élevée que pour le SERT ($K_i=2,41$) (Han & Gu, 2006).

Les résultats d'une étude plus récente sur les souris ont confirmé que la MDMA agit sur le SERT et le DAT et entraîne une augmentation de la sérotonine et de la dopamine extracellulaire (Hagino, Takamatsu, & Yamamoto, 2011).

c) Action sur le système adrénergique

Comme la dopamine et l'adrénaline, la noradrénaline (NA) est une catécholamine. Le système adrénergique est constitué par des neurones dont le neurotransmetteur est la noradrénaline et par des cellules de la médullosurrénale.

Au niveau neuronal, il comprend :

- Des neurones du SNC dont les corps cellulaires sont situés dans le tronc cérébral et dans le bulbe et forment les noyaux (A1 à A7). Leurs axones forment les faisceaux ascendants vers le cortex, l'hippocampe et l'hypothalamus, un faisceau ascendant vers le cervelet et un faisceau descendant bulbo-spinal.
- Des neurones du système nerveux autonome (SNA) et plus précisément des fibres postganglionnaires de l'orthosympathique.

Le domaine adrénergique comprend aussi les cellules chromaffines de la médullosurrénale où a lieu la synthèse de l'adrénaline qui est ensuite libérée dans la circulation sanguine pour jouer son rôle d'hormone.

Le précurseur biosynthétique de la NA est la dopamine dont la synthèse se fait à partir d'un acide aminé : la tyrosine. Après captage de la tyrosine dans les neurones adrénergiques, la tyrosine est oxydée en dioxyphénylalanine (DOPA) par la tyrosine-hydroxylase (réaction limitante), cet intermédiaire est décarboxylé par la dopa-décarboxylase pour donner la dopamine qui sera stockée dans les vésicules. Une fois à l'intérieur des vésicules de stockage, la dopamine subit une réaction d'oxydation par la dopamine-béta-oxydase pour donner la noradrénaline (Figure 21).

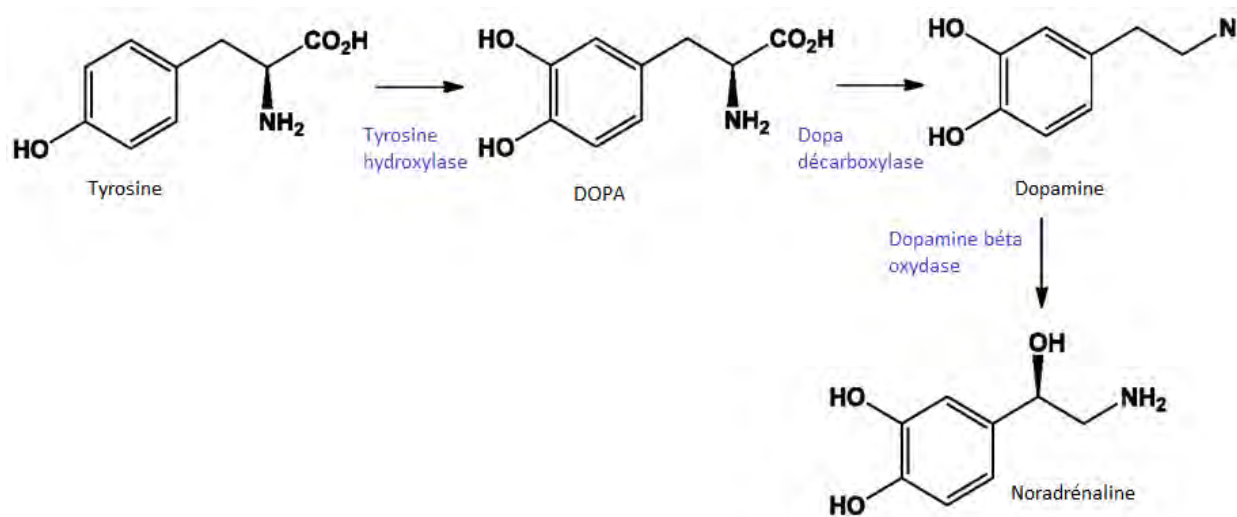


Figure 21: Biosynthèse de la noradrénaline.

L'arrivée du potentiel d'action pré-synaptique entraîne la libération de NA dans la fente synaptique. La NA se fixe au niveau des récepteurs adrénergiques postsynaptiques (α_1 , β_1 , β_2 et β_3) et entraîne leur stimulation mais également au niveau de ses autorécepteurs pré-synaptiques α_2 responsables du rétrocontrôle négatif de sa libération. L'adrénaline libérée par les surrénales dans la circulation sanguine se fixe aussi sur ces récepteurs.

L'action de la NA dans la fente synaptique prend fin par deux mécanismes :

- 90% est recaptée au niveau présynaptique (transporteur NET) et stockée
- 10% est catabolisée par la COMT et la MAO.

La dégradation de la NA (Figure 22) se fait par l'action de la catéchol-o-méthyl-transférase (réaction de méthylation) et de la monoamine-oxydase (réaction de désamination oxydative). L'action de ces deux systèmes enzymatiques peut être inversée et conduit au même métabolite éliminé majoritairement dans les urines : acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique ou acide vanylmandélique (VMA).

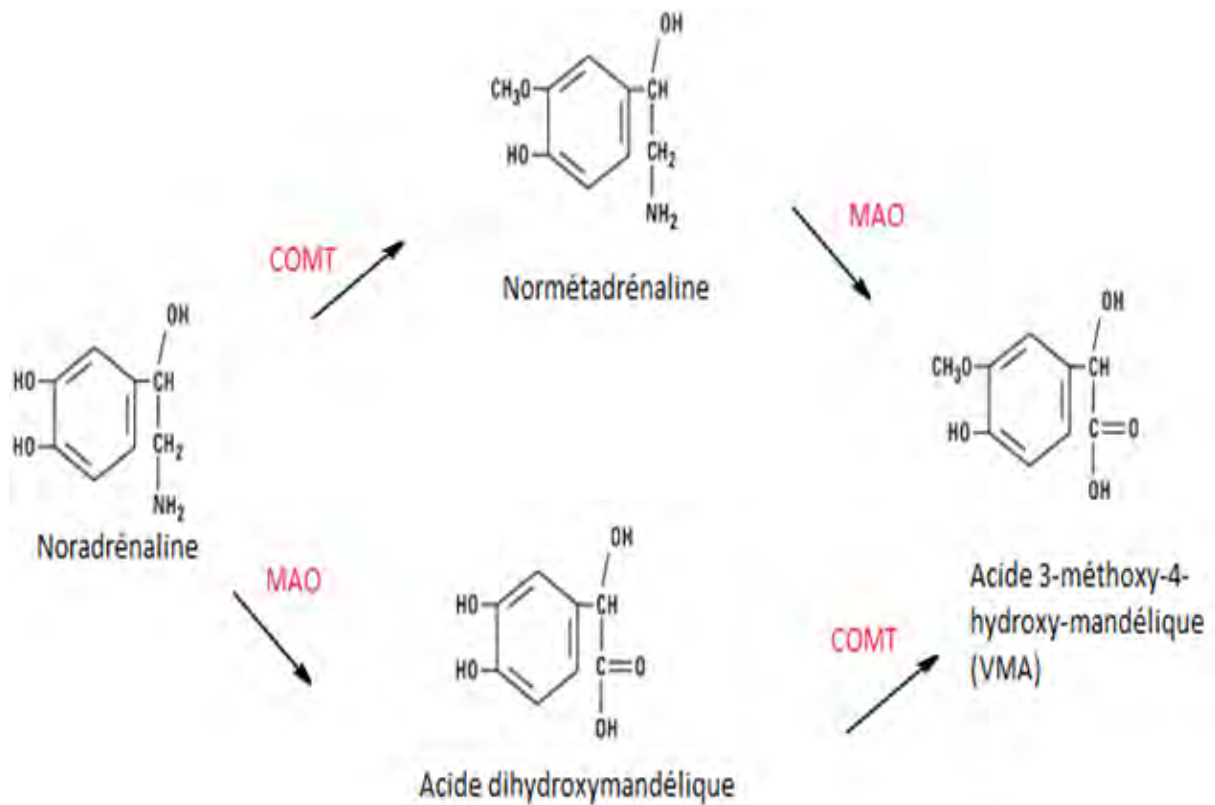


Figure 22: Catabolisme de la noradrénaline.

Au niveau central, la stimulation des récepteurs adrénergiques est responsable d'une diminution du tonus vasoconstricteur, elle entraîne une stimulation de l'éveil et de la vigilance ainsi qu'une diminution des sensations de faim, de fatigue et de sommeil.

Au niveau périphérique, les effets de la stimulation des différents récepteurs adrénergiques postsynaptiques (α_1 , β_1 et β_2) sont représentés dans le Tableau III.

Tableau III : Effets périphériques suite à la stimulation des récepteurs adrénergiques postsynaptiques.

	α_1	β_1	B_2
COEUR			
. fréquence	0	augmentation	
. force des contractions	0	augmentation	
. vitesse de conduction	0	augmentation	
. excitabilité	0	augmentation	
VAISSEAUX			
. coronaires	0	dilatation (réflexe)	(dilatation)
. artères squelettiques et pulmonaires	0	0	dilatation
. circulations cutanée, splanchnique et rénale	vasoconstriction	0	0
POUMONS			
. muscles bronchiolaires	0	0	relâchement
. sécrétions bronchiques	0	0	0
OEIL			
. dilatateur irien	contraction	0	0
. sphincter irien	0	0	0
. muscle ciliaire	0	0	0
TUBE DIGESTIF			
. péristaltisme	diminution	0	diminution
. sphincters	contraction	0	0
. sécrétions	0	0	0
VESSIE			
. détrusor	0	0	relâchement
. sphincter	contraction	0	0
UTERUS (gravide)	(contraction)	0	relâchement
ORGANES GENITAUX			
. pénis	0	0	0
. vésicules séminales	contraction (éjaculation)	0	0
PEAU			
. muscles pilo-érecteurs	contraction	0	0
. glandes sudoripares	sécrétion	0	0
REINS			
. rénine		augmentation	
METABOLISMES	glycogénolyse		glycogénolyse

(1) Libération et déplétion de noradrénaline

Il a aussi été démontré *in vivo* la libération de noradrénaline à partir des neurones noradrénergiques suite à l'administration de MDMA. Sur une préparation de synaptosomes, la MDMA provoque une libération de noradrénaline similaire à celle de la sérotonine et bien plus importante que celle de la dopamine (Rothman, Baumann, & Dersch, 2001).

L'utilisation de tissus cardiovasculaires isolés du rat et du lapin ayant reçu une perfusion de MDMA, a montré une libération de NA provoquant un effet chronotrope positif et une vasoconstriction, ces deux effets cardiovasculaires étant bloqués par la désipramine, inhibiteur de la recapture de la NA (Fitzgerald & Reid, 1994). Ces effets cardiovasculaires ont été observés chez les humains mais sont majoritairement inhibés par un prétraitement au citalopram (inhibiteur de la recapture de 5-HT) suggérant qu'ils sont principalement dus à des mécanismes sérotoninergiques indirects (Liechti & Vollenweider, 2000).

(2) Action sur le transporteur NET de la noradrénaline

Comme pour le SERT et le DAT, la MDMA possède une affinité pour le transporteur NET de la noradrénaline responsable de sa recapture. L'affinité de la MDMA pour le site de recapture NET de la noradrénaline est 25 fois plus faible que l'affinité de la MDMA pour le SERT (Han & Gu, 2006).

Plus récemment, l'interaction entre la MDMA et la réboxétine, un inhibiteur spécifique du transporteur de la noradrénaline, a été étudiée chez des humains volontaires. Il a été démontré que la réboxétine réduit les effets induits par la MDMA, ces résultats démontrent le rôle critique du transporteur dans les effets cardiovasculaires et psychostimulants de la MDMA chez l'homme (Hysek, Simmler, & Ineichen, 2011).

d) Inhibition de la monoamine oxydase

La monoamine oxydase (MAO) est responsable de la dégradation des monoamines, elle existe sous deux isoformes, MAO-A et MAO-B (Landry & Gies, 2009). Leonardi et Azmitia ont étudié l'inhibition induite par la MDMA des deux isoformes de la MAO. Les résultats montrent que la MDMA inhibe de façon dix fois plus importante la MAO-A que la MAO-B (Leonardi & Azmitia, 1994). Ainsi, la 5-HT et la DA sont moins catabolisées et s'accumulent donc au niveau intracellulaire.

Cette libération accrue de sérotonine par les neurones sérotoninergiques entraîne une accumulation massive du neurotransmetteur dans la fente synaptique, la 5-HT se fixe sur ses récepteurs post-synaptiques. Il en résulte une action plus importante sur le neurone post-synaptique avec un message transmis en continu provoquant une sensation d'euphorie majorée.

e) Action sur les récepteurs aux neurotransmetteurs

(1) MDMA : agoniste du récepteur 5-HT_{2A}

Les hallucinogènes sont des substances psychoactives capables d'altérer la perception, l'humeur et bien d'autres processus cognitifs (Nichols, 2004).

Comme les composés hallucinogènes, la MDMA possède une affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} du rat et de l'homme. Cependant l'affinité de la MDMA pour le récepteur 5-HT_{2A} humain est plus faible que pour le récepteur 5-HT_{2A} du rat (Sadzot, Baraban, Glennon, & al., 1989), ce qui explique la faible incidence des hallucinations chez l'homme suite à la consommation d'ecstasy.

Les effets hallucinogènes du LSD et des amphétamines substituées, ayant des similitudes dans leur structure, sont étroitement liés à leur effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A} (Egan, Herrick-Davis, Miller, & al., 1998). Le rôle de la MDMA comme agoniste du récepteur 5-HT_{2A} a

été confirmé pour la première fois par Nash et son équipe, ils ont démontré que la MDMA induit un turnover du phosphatidylinositol dans les cellules exprimant les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Ces réponses sont hautement stéréosélectives. En effet la R-(-)-MDMA a une meilleure efficacité sur le récepteur 5-HT_{2A} que sur le récepteur 5-HT_{2C} tandis que la S-(-)-MDMA est plus efficace sur le récepteur 5-HT_{2C} que sur le 5-HT_{2A} (Nash, Roth, Brodtkin, & al, 1994).

(2) Action sur le récepteur 5-HT_{2B}

Des chercheurs de l'INSERM à Paris ont démontré le rôle clé d'un récepteur de la sérotonine dans les effets psychostimulants de la MDMA. En effet, ils ont montré qu'en bloquant pharmacologiquement ou en modifiant génétiquement l'expression du récepteur 5-HT_{2B} au niveau pré-synaptique, il n'y a pas de libération de sérotonine ni de dopamine, les effets comportementaux induits par la MDMA sont abolis. La MDMA agit en activant directement le récepteur 5-HT_{2B} de la sérotonine, cette activation participe à la régulation du transporteur de la sérotonine responsable de sa libération au niveau de la fente synaptique (Doly, Valjent, & Setola, 2008).

(3) Affinité de la MDMA pour les autres récepteurs

L'affinité de la MDMA pour les récepteurs cérébraux (Tableau IV) peut être divisée en trois groupes selon la valeur de sa constante d'inhibition (K_i), plus le K_i est petit et plus l'affinité de la MDMA pour le récepteur est grande. Avec des valeurs K_i comprises entre 1 et 10 μM , le premier groupe contient les récepteurs α_2 -adrénergiques ($K_i=4 \mu\text{M}$), les récepteurs M₁ muscariniques ($K_i=6 \mu\text{M}$) et les récepteurs histaminiques H₁ ($K_i=6 \mu\text{M}$). Le second regroupe des valeurs K_i comprises entre 10 et 100 μM , on y trouve les récepteurs M₂ muscariniques, α_1 -adrénergiques, β -adrénergiques et les récepteurs 5-HT₁. Le troisième et dernier groupe est constitué des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, des récepteurs opioïdes et des récepteurs aux benzodiazépines, les valeurs K_i sont supérieures à 100 μM (Battaglia, Brooks, Kulsakdinun, & De Souza, 1988).

Tableau IV: Affinités de la MDMA pour les récepteurs cérébraux.

K_i	1-10 μM	10-100 μM	> 100 μM
Récepteurs	5-HT ₂	M ₂ muscarinique	D ₁
	α ₂ -adrénergique	α ₁ -adrénergique	D ₂
	M ₁ muscariniques	β-adrénergique	Opioides
	H ₁ histaminique	5-HT ₁	Benzodiazépines

Concernant les récepteurs α₂-adrénergiques, le rôle d'agoniste de la MDMA sur ces récepteurs a été démontré ce qui contribue aux effets secondaires cardiovasculaires induits par la MDMA (Lavelle, Honner, & Docherty, 1999).

Dans une autre étude effectuée sur des rats, les chercheurs se sont intéressés à l'effet de la MDMA sur la libération d'acétylcholine (ACh). Ils ont démontré que la stimulation directe des récepteurs histaminiques H₁ entraîne une libération d'acétylcholine chez le rat (Fischer, Zernig, Schatz, Humpel, & Saria, 2000).

Plus récemment, il a été démontré que pour de fortes doses de MDMA, cette dernière possède une haute affinité pour les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et plus particulièrement pour le sous-type α₇ avec un K_i=0,7 μM. Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine sont impliqués dans la neurotoxicité, la transmission cholinergique et le processus d'addiction et de dépendance induit par la MDMA (Garcia-Ratés, Camarasa, Escubedo, & Pubill, 2007).

6. Paramètres pharmacocinétiques

Les premiers paramètres pharmacocinétiques de la MDMA chez l'homme ont été mesurés en 1988. Suite à l'administration par voie orale de 50 mg de MDMA à un sujet, les concentrations sanguines en MDMA ont été détectées pendant 24h, le pic plasmatique (C_{max}) atteignait les 105,6 ng/mL au bout de deux heures avec une demi-vie estimée à 7,6 heures. Dans les urines, 36 mg de MDMA ont été retrouvés sous forme inchangée à 72 heures (Verebey, Alrazi, & Jaffe, 1988).

Ensuite, en 1996, après administration per os d'une dose unique de MDMA à 1,5 mg/kg à deux sujets, le pic plasmatique de MDMA (C_{max}) était de 331 ng/mL à 2 heures et le pic de MDA était à 15 ng/mL à 6,3 heures. Dans les urines le pic de la MDMA était à 28,1 μ g/mL après 21,5 heures. Le 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine (HMMA) et 3,4-dihydroxyméthamphétamine (HHMA) sont les principaux métabolites urinaires de la MDMA, on les retrouve sous forme conjuguée. D'autres métabolites ont été identifiés, il s'agit du 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA), du 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMA) et du 3,4-dihydroxyamphétamine (HHA) (Helmlin, Bracher, Bourquin, Vonlanthen, & Brenneisen, 1996).

Une étude effectuée chez l'homme a montré que les concentrations en MDMA n'augmentent pas de manière proportionnelle à la dose de MDMA administrée ce qui suggère une pharmacocinétique non linéaire. Ce manque de linéarité est un phénomène général qui concerne l'ensemble de la population indépendamment du génotype du CYP2D6 de chacun. Il a été rapporté qu'entre 3 et 10% des caucasiens sont des « métaboliseurs pauvres » qui ont des niveaux en CYP2D6 faibles (Kimura, Umeno, Skoda, Meyer, & Gonzalez, 1989). Ces individus déficients en CYP2D6 présentent un risque de développer une toxicité aiguë pour des doses faibles en MDMA, en effet la MDMA va s'accumuler dans le corps au lieu d'être métabolisée et inactivée (de la Torre, et al., 2000).

Après administration orale, la MDMA est rapidement absorbée dans le sang et il a été démontré chez l'homme que l'énantiomère (S)-MDMA est métabolisé plus vite et avec une demi-vie plus courte ($3,6 \pm 0,9$ heures) que l'énantiomère (R)-MDMA ($5,8 \pm 2,2$ heures) (Fallon, et al., 1999). Deux grandes voies métaboliques ont été décrites chez l'homme (Figure 23).

Dans la voie majoritaire, la MDMA subit une déméthylénation par le CYP2D6 pour former la 3,4-dihydroxyméthamphétamine (HHMA) (Segura, et al., 2001). Cette molécule est instable et va être transformée en 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine (HMMA) par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (Ortuno, et al., 1999) puis ensuite métabolisée en 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMA) par le CYP1A2.

Dans la voie minoritaire, la MDMA subit une N-déméthylation par le CYP3A4 pour former la 3,4-méthylénedioxyamphétamine (MDA), qui elle-même subit une déméthylénation par le CYP2D6 pour donner la 3,4-dihydroxyamphétamine (HHA). Ce composé est O-méthylé par la COMT et forme la 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMA). Ces quatre composés, plus particulièrement HMMA et HMA, sont excrétés dans les urines sous forme de conjugués avec les sulfates ou les glucuronides (de la Torre, et al., 2000) mais les données quantitatives quant aux métabolites récupérés et les relations potentielles avec la dose administrée sont rares (Maurer, 1996).

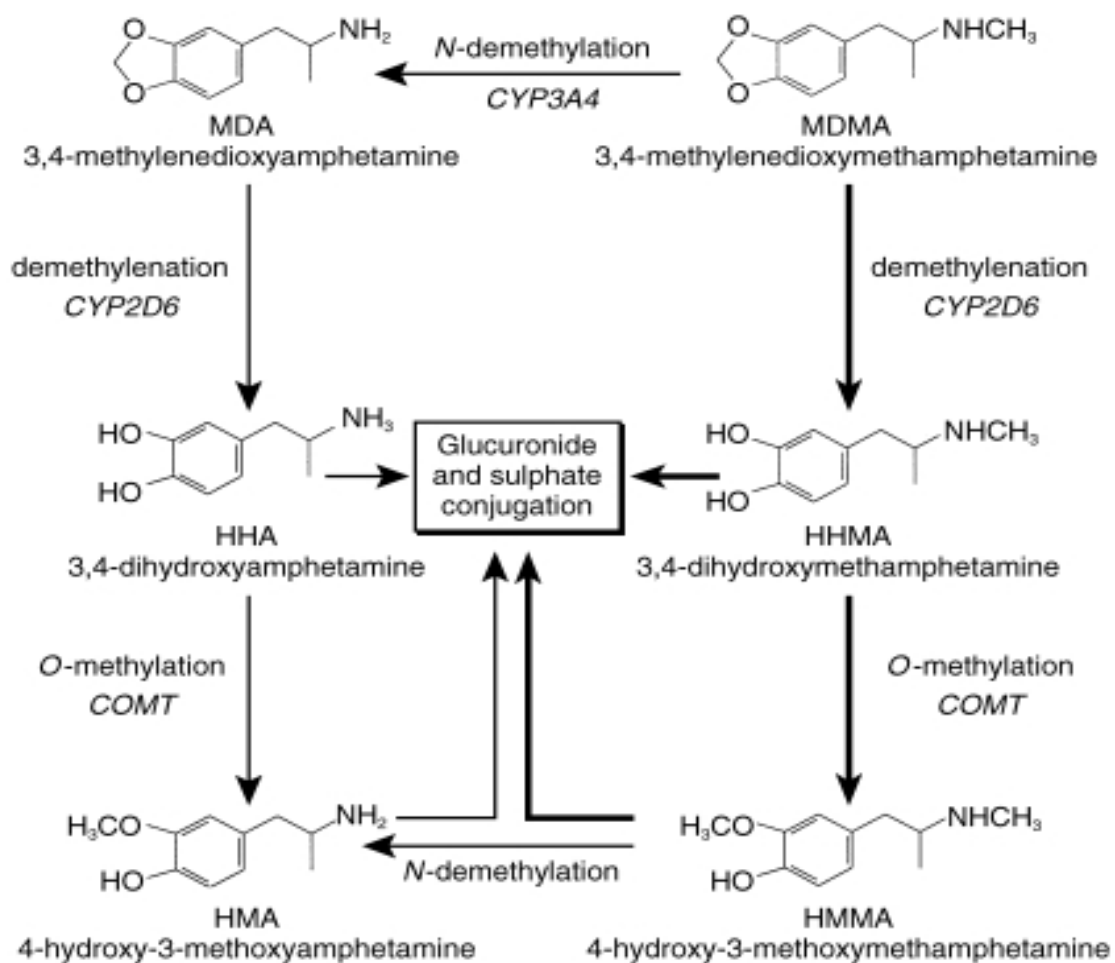


Figure 23: Métabolisme de la MDMA

Chez l'animal, plus précisément chez le rat mâle, les chercheurs ont évalué les concentrations plasmatiques, urinaires de la MDMA et de trois métabolites (MDA, HMA et HMMA) après administration d'une dose neurotoxique de 20 mg/kg. Les échantillons de sang et d'urine sont collectés avant administration et après (2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 48, 96, et 168 heures soit 7 jours) puis analysés grâce à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse. Les pics urinaires sont atteints 4h après la dose pour la MDMA, 8h après pour la MDA, 12h après pour la HMMA et 16 heures après pour la HMA. La MDMA et ses métabolites sont détectables (limite de détection 25 ng/mL) jusqu'à 168 heures après l'administration de la dose. Les pics plasmatiques de MDMA et de MDA apparaissent 2 heures après l'administration et 4 heures après pour le métabolite HMMA cependant les niveaux de MDMA, MDA, HMA et HMMA ne sont plus détectables dans le plasma sanguin au-delà de 96 heures après la dose (Valtier, Phelix, & Cody, 2007).

7. Description des effets recherchés par le consommateur

Les usagers de MDMA retrouvés dans un contexte festif rapportent des effets de stimulation et de désinhibition suite à la prise du produit. Cependant chacun est susceptible de réagir différemment, selon son état physique et psychique, selon le produit (sa composition, la quantité prise et le mode d'administration), selon que l'on est une femme ou un homme. Le contexte et les attentes de l'utilisateur sont aussi des facteurs pouvant influencer sur les réactions et les effets ressentis suite à la consommation de MDMA.

Les effets apparaissent dans un délai de 30 minutes après la prise et vont perdurer entre 3 et 6 heures après. Là encore, le mode d'administration (oral, nasal ou inhalation), la quantité de principe actif, le nombre de prises, le contexte (polyconsommation) et les caractéristiques propres à l'utilisateur vont influencer sur le délai de survenue et la durée des effets ressentis.

En premier lieu, ce sont des effets stimulants qui sont décrits, ils se traduisent par un accroissement de l'énergie physique et de la vigilance, une excitation, une euphorie, une sensation d'acuité mentale et une diminution de la sensation de fatigue.

La MDMA est une substance qui produit des effets **empathogènes**, c'est-à-dire induisant une sensation d'empathie avec autrui facilitant la communication avec les autres. Les principaux effets empathogènes sont une ouverture d'esprit, une désinhibition, une diminution des défenses, une augmentation de la confiance et de l'estime de soi avec une meilleure acceptation des autres (Bedi, Hyman, & de Wit, 2010), (Hysek, et al., 2013). Si l'amélioration du sentiment d'empathie par la MDMA est bien démontrée, pour le moment il n'est pas évident que ce phénomène soit lié à l'ocytocine circulant dans le plasma ou à l'activation du récepteur 5-HT_{1A}, il dépendrait plutôt de l'activation du 5-HT_{2A} et des récepteurs à la vasopressine (Kuypers, et al., 2014).

Une sensation d'exacerbation des sens en particulier du toucher, de la sensualité, une sensation de bien-être, de plaisir constituent les effets **entactogènes** de la MDMA qui viennent s'ajouter aux effets empathogènes facilitant ainsi la communication et le contact non verbal avec autrui. Le terme entactogène est employé pour une substance (MDMA ou apparentés) induisant un effet de socialisation ainsi qu'un désir de contact (Gouzoulis-Mayfrank, Hermle, Kovar, & Sass, 1996).

Il est à noter que quelques rares cas d'hallucinations ont été rapportés mais ils ne constituent pas les effets recherchés par les usagers de MDMA.

Les effets empathogènes et entactogènes correspondent aux effets de socialisation suite à la prise de MDMA. En effet, la communication avec autrui, surtout tactile, paraît plus facile.

La prise de MDMA entraîne une démultiplication des sensations, elle permet de mieux « ressentir » la musique, ces sensations intenses expliquent pourquoi la prise de MDMA est répandue en milieu festif et notamment autour de musiques électroniques.

A la phase de stimulation succède la « phase de descente » caractérisée par une phase d'angoisse, d'irritabilité et de fatigue (Cohen & Cocores, 1997).

8. Effets secondaires à la prise de MDMA

Les effets psychostimulants, empathogènes et entactogènes sont les effets immédiats ressentis par les consommateurs suite à la prise de MDMA, ils représentent les effets attendus et recherchés par les consommateurs. A ces derniers, peuvent s'ajouter des effets secondaires mineurs mais désagréables, ils vont dépendre fortement de la dose consommée, du mode de consommation mais aussi de l'âge, du sexe, de l'état de santé (physique et psychique) du consommateur ainsi que du contexte de consommation (Baylen & Rosenberg, 2006).

Dans le but d'avoir une vue d'ensemble sur les effets secondaires dus à la MDMA, une étude a été publiée pour la première fois en 2001 dans le journal *Psychopharmacology*, les résultats publiés sont basés sur des recherches cliniques conduites pendant plusieurs années sur 74 volontaires (parmi lesquels 54 hommes et 20 femmes). Les effets immédiats et après 24h sont présentés dans le Tableau V, les plus rencontrés sont des difficultés de concentration, une contraction de la mâchoire (trismus), une perte d'appétit et la sensation de bouche sèche et de soif. Il apparaît également que les effets secondaires et les séquelles suite à la consommation de MDMA dépendent du sexe. En effet, ils sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes sauf pour les nausées et la transpiration plus souvent décrites chez l'homme. Les valeurs de pression artérielle sont plus importantes chez l'homme.

D'autres effets moins fréquents ont été observés mais ne sont pas répertoriés dans ce tableau, par exemple l'hypersalivation, la paranoïa, un profond sentiment d'isolement, une dépression extrême ou encore des attaques de panique (Liechti, Gamma, & Vollenweider, 2001).

Tableau V: Récapitulatif des effets immédiats et après 24h.

	Effets immédiats			Effets après 24h		
	Total (n=74)	Femmes (n=20)	Hommes (n=50)	Total (n=74)	Femmes (n=20)	Hommes (n=54)
Difficulté de concentration	59 %	75%	54%	28%	30%	28%
Trismus	58%	65%	56%	20%	25%	19%
Perte d'appétit	54%	75%	46%	39%	50%	35%
Bouche sèche/Soif	53%	65%	48%	34%	60%	24%
Troubles de l'équilibre	49%	50%	48%	7%	5%	7%
Jambes sans repos	41%	40%	41%	11%	5%	13%
Sensation chaud/froid	41%	50%	37%	12%	10%	13%
Vertiges	38%	40%	37%	7%	10%	6%
Palpitations	35%	50%	30%	7%	15%	4%
Agitation	34%	35%	33%	12%	15%	11%
Avoir froid	34%	45%	30%	9%	20%	6%
Transpiration/Mains moites	31%	20%	35%	12%	5%	15%
Perte de mémoire	28%	40%	24%	11%	10%	11%
Jambes lourdes	27%	50%	19%	12%	20%	9%
Fatigue	26%	35%	22%	41%	55%	35%
Faiblesse	26%	35%	22%	24%	35%	20%
Bouffées de chaleur	24%	40%	19%	15%	20%	13%
Tremblements	23%	25%	22%	8%	10%	7%
Paresthésies	22%	25%	20%	1%	5%	0%
Tension	20%	15%	22%	8%	10%	7%
Brooding	16%	20%	15%	18%	20%	17%
Nausées	15%	10%	17%	1%	0%	2%
Manque d'énergie	15%	25%	11%	24%	40%	19%
Epuisement	15%	15%	15%	19%	30%	15%
Besoin fréquent d'uriner	14%	10%	15%	15%	15%	15%
Mal de tête	12%	15%	11%	27%	35%	24%
Insomnie				24%	30%	22%
Anxiété	11%	15%	9%	1%	5%	0%
Irritabilité	8%	15%	6%	5%	15%	2%
Augmentation de l'appétit	4%	0%	6%	1%	0%	2%
Douleurs musculaires	1%	5%	0%	3%	5%	2%
Mauvais rêves				7%	15%	4%

Les consommateurs peuvent également présenter des troubles comportementaux comme une hyperactivité motrice modérée ou encore une augmentation du niveau de vigilance avec

insomnie. Au niveau neuropsychiatrique, des cas de désorientation temporo-spatiale ont été observés (Cohen & Cocores, 1997).

La MDMA est souvent appelée « love drug » ou pilule de l'amour, pourtant des cas de dysfonctionnements sexuels ont été décrits notamment chez les hommes suite à la prise de la substance. Ces troubles sexuels consistent principalement en une dysfonction érectile et une difficulté à atteindre l'orgasme (Bang-Ping, 2009).

II. REDUCTION DES RISQUES LIES A LA CONSOMMATION DE MDMA EN MILIEU FESTIF

A. Description des risques associés à l'usage de MDMA

1. Risques imputables à la substance elle-même

a) Complications périphériques dues à l'intoxication aiguë à la MDMA

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë à la MDMA est bien documenté, il associe un syndrome d'hyperthermie avec rhabdomyolyse et signes neurologiques (convulsions), des hépatites aiguës et des hyponatrémies, ces manifestations cliniques sont graves et leur évolution potentiellement mortelle (Cohen & Cocores, 1997).

(1) Le syndrome d'hyperthermie

Le syndrome d'hyperthermie est caractérisé par une triade associant des signes neurologiques, une hyperthermie elle-même et une rhabdomyolyse (Bodenham & Mallick, 1996).

Le syndrome d'hyperthermie peut se diviser en trois phases :

- Une phase d'installation plus ou moins brutale
- Une phase d'état marquée par des signes neurologiques, une hyperthermie et une rhabdomyolyse
- Une phase d'évolution vers la guérison avec ou sans séquelles.

D'une part, le syndrome d'hyperthermie peut s'installer de manière brutale avec malaise et perte de connaissance, dans ce cas-là le sujet s'écroule au milieu de la soirée et rentre en phase d'état. D'autre part, la phase d'installation peut être moins brutale, divers symptômes vont précéder la phase d'état, ce sont des signes digestifs (nausées, vomissements et parfois diarrhées), des signes généraux (hypersudation) ou encore des crampes musculaires dans les jambes. L'apparition de ces symptômes varie de 15 minutes à 7 heures selon les observations. Dans un contexte de fête et de consommation de substances psychoactives, ces signes vont donner l'alerte et nécessitent une surveillance médicale étroite.

(a) Les signes neurologiques

Les signes neurologiques du syndrome d'hyperthermie dans sa phase d'état sont variables dans leur expression clinique et leur durée, il s'agit majoritairement de convulsions s'exprimant sous la forme de crises généralisées, transitoires et répétitives. Ces crises convulsives sont favorisées par le contexte lumineux et musical ainsi que par l'hyperthermie corporelle. D'autres signes peuvent apparaître : agitation et agressivité, troubles du comportement, obnubilations, confusion et hallucinations ou encore stupeur. Le coma est léger ou au contraire profond, avec ou sans mydriase réactive à la lumière.

(b) L'hyperthermie

L'effet indésirable grave et prédominant suite à la consommation d'ecstasy par les fêtards est l'hyperthermie, ce signe est constant dans les intoxications sévères. L'hyperthermie s'installe rapidement et brutalement, environ 4 à 5h après la prise, pour atteindre 40, 41 et jusqu'à 42°C (Logan, Stickle, O'Keefe, & Hewiston, 1993). Cette hyperthermie corporelle est très difficile à faire diminuer par les méthodes de refroidissement et autres traitements symptomatiques classiquement utilisés en service de réanimation. L'hyperthermie est souvent accompagnée d'une hypersudation sous la forme de sueurs profuses responsables de la déshydratation.

Chez le rat, l'injection sous cutanée de MDMA (20mg/kg) induit une hyperthermie or chez un rat préalablement traité par un inhibiteur du VMAT 2 (Ro4-1284) à la dose de 20 mg/kg il n'y a pas d'hyperthermie. Ce résultat suggère l'implication du VMAT 2 dans la thermorégulation (Lizarraga, et al., 2014).

En plus de la prise de MDMA, le contexte de consommation joue aussi son rôle ; en effet, l'effort physique intense et prolongé dans une salle surchauffée et la déshydratation non compensée par une réhydratation suffisante sont autant de facteurs favorisant une hyperthermie sévère.

(c) La rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse vient compléter la triade (avec les signes neurologiques et l'hyperthermie corporelle) du tableau clinique du syndrome hyperthermique. La destruction des cellules musculaires peut être précédée de crampes musculaires et de douleurs dans les membres inférieurs. Le phénomène de rhabdomyolyse s'associe toujours à une augmentation des créatines kinases (CPK) plus ou moins élevée (Murthy, Wilkes, & Roberts, 1997), (INSERM, 1997).

(d) Autres manifestations

Ces manifestations sont plus rares et peuvent venir s'ajouter au tableau clinique du syndrome d'hyperthermie, ce sont :

- Les manifestations cardiovasculaires : les tachycardies sinusales ou supraventriculaires sont fréquentes, avec une légère hypotension dans les formes bénignes mais des troubles du rythme et même une nécrose myocardique peuvent survenir. Ces troubles cardiaques (tachycardie, troubles du rythme) sont favorisés par l'effet chronotrope positif de la MDMA ainsi que par les déséquilibres biochimiques.

- Les troubles biochimiques : l'acidose métabolique est un déséquilibre acido-basique fréquemment rencontré, des cas de déséquilibres électrolytiques à type d'hypoglycémie et d'hyponatrémie ont été décrits. Tous ces déséquilibres vont favoriser les troubles du rythme cardiaque.
- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : elle apparaît au premier jour et persiste jusqu'au quatrième jour, elle est associée à des hémorragies dans les formes sévères et mortelles.
- Les complications rénales : une protéinurie et une myoglobinurie sont le résultat de la rhabdomyolyse, leur prévention repose sur une alcalinisation des urines pour augmenter le débit rénal. Dans les formes bénignes, la déshydratation peut être à l'origine de lésions rénales. Dans une forme grave associant hyperthermie, CIVD et acidose métabolique, on peut avoir une insuffisance rénale aiguë qui nécessitera une prise en charge par des épurations extra-rénales.
- Les complications hépatiques : des cas de cytolyse hépatique ont été rapportés, pouvant évoluer vers une insuffisance hépato-cellulaire avec hypoglycémie.

Par ailleurs, des pneumopathies par fausse-route, un bronchospasme ou des atteintes traumatiques (hémorragies cérébrales) sont les manifestations qui viennent également compléter le tableau du syndrome d'hyperthermie (INSERM, 1997).

(e) Physiopathologie

L'intoxication aiguë à la MDMA n'est pas dose dépendante, en effet la sévérité des complications ne dépend ni de la quantité ingérée ni du taux plasmatique de MDMA. Le syndrome d'hyperthermie peut survenir aussi bien après une prise unique de substance qu'à la suite de plusieurs prises antérieures jusque-là bien tolérées. La toxicité aiguë touchant une population très limitée, l'hypothèse d'une prédisposition génétique individuelle est avancée.

Les hypothèses physiopathologiques expliquant le syndrome d'hyperthermie dû à la MDMA s'appuient à la fois sur l'action de la molécule sur les systèmes monoaminergiques (sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique) et sur les ressemblances cliniques du syndrome d'hyperthermie avec le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques.

La première hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer le syndrome d'hyperthermie est la neurotoxicité de la MDMA qui induirait un syndrome sérotoninergique, c'est l'hypothèse privilégiée (Demirkiran, Jankovic, & Dean, 1996). La consommation de MDMA peut entraîner un syndrome sérotoninergique plus ou moins sévère chez le rat, l'intensité de ce syndrome dépend de la dose de MDMA administrée mais aussi de facteurs environnementaux comme la température ambiante élevée et l'activité physique intense. Chacun de ces facteurs, seuls, va augmenter modérément l'intensité du syndrome mais lorsque les deux sont combinés le syndrome est encore plus sévère. L'étude menée sur ces deux facteurs suggère qu'en l'absence de facteurs environnementaux le syndrome induit par la MDMA dépend majoritairement de la transmission sérotoninergique. Une température élevée et une activité physique importante vont amplifier la sévérité du syndrome en mettant en jeu d'autres systèmes (Tao, Shokry, Callanan, Adams, & Ma, 2014).

Le syndrome d'hyperthermie dû à la MDMA présente aussi de nombreux symptômes en commun avec le syndrome malin des neuroleptiques mais ils diffèrent par l'absence d'un symptôme majeur dans le tableau clinique de ce dernier : l'hypertonie. L'autre différence concerne les délais d'apparition des symptômes qui se comptent en jours (3 à 9 jours) pour le syndrome malin des neuroleptiques alors que ce sont des heures pour le syndrome sérotoninergique et le syndrome d'hyperthermie dû à la MDMA. La deuxième hypothèse est donc que le système dopaminergique intervient dans la physiopathologie (Bodenham & Mallick, 1996).

Une autre piste avancée est que l'ensemble des molécules modifiant l'équilibre de la balance sérotonine/dopamine ont en commun un « spectre » d'effets secondaires dont les variantes cliniques sont le syndrome d'hyperthermie dû à la MDMA, le syndrome malin des neuroleptiques et le syndrome sérotoninergique (Ames, Wirshing, & Friedman, 1993).

La parenté du syndrome d'hyperthermie dû à la MDMA avec le coup de chaleur d'exercice et l'hyperthermie maligne a permis de poser l'hypothèse d'une perturbation du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique dans les fibres musculaires (Aubert, Borsarelli, & Kozac Ribbens, 1993).

(f) Différentes formes cliniques

Le syndrome d'hyperthermie peut s'exprimer sous plusieurs formes cliniques, on distingue les formes foudroyantes, les formes graves et les formes mineures.

Dans un tableau clinique associant une hyperthermie avec rhabdomyolyse et des atteintes multiviscérales, la MDMA peut entraîner le décès ou un pronostic gravissime en quelques heures, on parle alors de forme foudroyante.

La forme grave associe des troubles durables de la conscience, une hyperthermie prolongée et une atteinte de différents organes conduisant au décès ou à des séquelles importantes.

La forme mineure ou bénigne s'accompagne de troubles de la conscience associés à des crises convulsives qui régressent rapidement.

(2) Les hépatites

La MDMA peut également provoquer des troubles organiques d'ordre hépatique, en effet des cas d'hépatites dans un contexte de consommation de MDMA ont été rapportés dans de nombreuses études. On distinguera les hépatites survenant dans un contexte de syndrome d'hyperthermie des hépatites isolées.

(a) Hépatites au cours du syndrome d'hyperthermie

Ces hépatites apparaissent dans le cadre de défaillances multiviscérales et sont associées au syndrome d'hyperthermie détaillé dans la partie précédente, elles peuvent apparaître dès la première prise de MDMA.

(b) Hépatites isolées

Ces hépatites ont un délai d'apparition tardif, en effet les symptômes s'installent 8 à 15 jours après la consommation de produit. Elles sont décrites en majorité chez des femmes consommant la substance régulièrement.

Les symptômes initiaux d'une hépatite sont trompeurs, ils consistent en une asthénie ou fatigue, des troubles digestifs (nausées et vomissements), un inconfort abdominal, une anorexie, ou encore des douleurs dorsales. Ces prodromes sont peu alarmants et font penser à un syndrome grippal. Le premier signe typiquement hépatique est l'apparition progressive d'un ictère qui va donner l'alerte et amener à une consultation médicale.

A la phase d'installation succède une phase d'état de l'hépatite caractérisée par une hépatite mixte ou cytolytique qui va ensuite évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire avec une possible encéphalopathie. La greffe de foie peut être envisagée comme traitement mais malgré la greffe certains patients décèdent (Aknine, 2004). Sur le long cours, une évolution des atteintes hépatiques vers la stéatose et la cirrhose du foie est possible (Fidler & Dhillon, 1996).

Le diagnostic d'une hépatite due à la toxicité de la MDMA est difficile à poser mais le médecin doit penser à cette étiologie lorsqu'il est face à un jeune adulte ou un adolescent dont le diagnostic d'hépatite virale a été écarté.

Le mécanisme d'hépatotoxicité de la MDMA n'est pas élucidé mais quelques hypothèses sont avancées. Dans un contexte de consommation de MDMA, les hépatites touchent plus les femmes que les hommes, cette donnée suggère la recherche de facteurs de risques particuliers (prise d'un contraceptif oral par exemple). La mise en évidence lors de biopsies

hépatiques de cellules mononuclées, d'éosinophiles et le caractère récidivant des hépatites à la reprise du produit conduisent à l'hypothèse d'un mécanisme immunologique responsable des lésions hépatiques (INSERM, 1997).

(3) Les hyponatrémies

La MDMA peut entraîner des manifestations toxiques graves dont les hyponatrémies font partie. Quelques cas seulement ont été décrits.

(a) Signes cliniques

Les signes d'installation de cette pathologie peuvent se manifester par un état de léthargie souvent confondu avec un « sommeil normal », ce n'est que plusieurs heures après (15h, 18h et même 24h après dans deux observations) que l'état de coma est découvert. Des crises convulsives d'apparition plus ou moins rapide (soit immédiatement, soit plusieurs heures après) sont aussi des signes de l'hyponatrémie dans sa phase d'installation.

La phase d'état se caractérise par des signes centraux, on retrouve une encéphalopathie avec perte de connaissance, un état catatonique avec stupeur, un syndrome confusionnel, des mouvements dystoniques et des convulsions. Ces signes sont associés à d'autres signes cliniques déjà présentés précédemment qui consistent en une mydriase, une tachycardie et une hypersudation.

L'hyponatrémie, responsable de l'encéphalopathie, est mise en évidence par les examens biologiques et peut évoluer vers un coma profond. De plus, les scanners cérébraux détectent un œdème cérébral dans certains cas. La prise en charge repose sur le traitement de l'œdème cérébral, sur une réanimation intensive avec correction des désordres électrolytiques.

Au total, sur 10 observations, l'hyponatrémie évolue vers la guérison dans 8 cas, les sujets ont des séquelles de type amnésie antéro-rétrograde. L'évolution est fatale et entraîne le décès

dans les 2 autres cas, l'anoxie prolongée et les désordres électrolytiques sont les causes du décès (Cregg, Moriarty, & White, 1996) (Parr, Low, & Botterill, 1997).

(b) Physiopathologie

Comme pour la physiopathologie du syndrome d'hyperthermie et des hépatites, le mécanisme physiopathologique de l'hyponatrémie n'est pas clairement élucidé, seules des hypothèses ont été avancées (Traub, Hoffman, & Nelson, 2002).

Une première hypothèse est que l'ingestion d'eau ou de boissons en quantités trop importantes serait responsable de l'hyponatrémie.

Une autre possibilité est qu'une sécrétion inappropriée de la vasopressine (hormone antidiurétique) pourrait être responsable de ce déséquilibre électrolytique. Pour explorer cette hypothèse des chercheurs ont dosé la vasopressine pendant 24 heures chez des sujets volontaires sains ayant reçu une dose de 47,5 milligrammes de MDMA. Les résultats montrent une augmentation des concentrations plasmatiques en vasopressine maximales 1 à 2h après l'ingestion du produit, de plus le dosage biochimique des électrolytes met en évidence une baisse légère mais significative des concentrations en sodium (Henry, et al., 1998). D'autres observations plus récentes ont démontré que cette sécrétion de l'hormone antidiurétique sous l'influence de la MDMA était effectivement perturbée (Farah & Farah, 2008).

b) Complications psychopathologiques

En plus des graves manifestations toxiques que sont le syndrome d'hyperthermie, les hépatites et l'encéphalopathie hyponatrémique, la prise de MDMA peut aussi entraîner des complications au niveau psychiatrique. Ces atteintes psychopathologiques peuvent être immédiates suite à la prise de MDMA mais elles peuvent également être différées en apparaissant dans les jours, voire dans les mois suivants la prise. Dans les deux cas, elles surviennent aussi bien après une première prise de produit que lors d'un usage régulier. Ces complications se traduisent notamment par des troubles du sommeil, des troubles

psychotiques, des « flash-backs », des attaques de panique, des états dépressifs et des troubles de la personnalité (Karlsen, Spigset, & Slordal, 2008).

(1) Troubles du sommeil

Les répercussions de la MDMA sur le sommeil sont bien connues et se traduisent par une insomnie, des cauchemars, des hallucinations hypnagogiques ou encore un bruxisme. Ces troubles peuvent apparaître à court terme et se prolonger à plus long terme (McCann & Ricaurte, 1991). Une étude portant sur 23 sujets prenant régulièrement de la MDMA et 22 sujets contrôles s'est intéressée à l'effet de la MDMA sur les paramètres du sommeil. Les résultats obtenus ont démontré une diminution significative de la durée totale de sommeil ainsi qu'une diminution significative de la durée du sommeil lent chez les sujets consommant de la MDMA (Allen, McCann, & Ricaurte, 1993). La prise de MDMA peut entraîner une modification du rythme circadien, c'est-à-dire une inversion du rythme veille/sommeil (McCann & Ricaurte, 2007).

(2) Troubles psychotiques

Les psychoses sont identifiées sous plusieurs noms, on répertorie la psychose paranoïaque, la psychose atypique récurrente et la psychose chronique atypique. Concernant la clinique de ces psychoses, les symptômes les plus souvent retrouvés sont des délires de persécution de type paranoïaque ou des idées délirantes à thèmes de jalousie, infidélité, transformations corporelles. Ces idées délirantes entraînent en général une anxiété importante et peuvent être associées à des troubles du comportement, des troubles perceptifs, des troubles cognitifs, des expériences de dépersonnalisation et de déréalisation. L'évolution de la psychose aiguë s'exprime différemment selon les cas : elle peut régresser spontanément quelques jours après l'arrêt du produit, elle peut également nécessiter un traitement neuroleptique auquel les patients répondent bien. L'évolution la plus fréquente est le passage d'un épisode aigu vers un état chronique marqué par des phases d'exacerbation, pouvant être

favorisées par une nouvelle prise de MDMA, alternant avec des phases de rémission (McGuire, Cope, & Fahy, 1994), (INSERM, 1997).

(3) « Flash-backs »

Le « flash-back » (de l'anglais « remonter le passé ») est défini comme un phénomène de reviviscence involontaire et imprévisible de certains symptômes ressentis lors de la prise d'une substance psychoactive, il survient plusieurs jours, plusieurs semaines ou plusieurs mois après la consommation du produit psychoactif. Les « flash-backs » sont récurrents et de durée brève (MILDECA).

Dans le cas où la substance psychoactive est la MDMA, ces phénomènes se traduisent par des troubles de la perception (illusions ou hallucinations) et une anxiété plus ou moins importante. Les formes légères sont transitoires, les formes plus sévères peuvent persister plusieurs mois et deviennent une vraie gêne au quotidien (McGuire & Fahy, 1992), (INSERM, 1997).

Il est à noter que le phénomène de « flash-back » est surtout retrouvé chez les personnes consommant du LSD.

(4) Attaques de panique

Des cas de troubles anxieux sous la forme de crises aiguës d'attaque de panique dues à la MDMA ont été décrits et présentent une symptomatologie typique (manifestations psychiques et somatiques). La crise aiguë peut se manifester après une seule prise d'ecstasy et peut réapparaître ou pas lors de prises ultérieures. Elle peut aussi évoluer vers un état d'anxiété chronique. L'attaque de panique peut également se transformer en forme chronique avec un authentique trouble de panique pouvant s'accompagner d'agoraphobie et d'un syndrome dépressif. Les patients atteints de ces troubles sont soignés efficacement par un traitement associant des antidépresseurs sérotoninergiques, un anxiolytique (alprazolam) et des bêtabloquants (McGuire, Cope, & Fahy, 1994).

(5) Etats dépressifs

La prise de MDMA entraîne fréquemment des phases de dépression chez le consommateur (Taurah, Chandler, & Sanders, 2014). Là encore, ces états dépressifs sont, la plupart du temps, transitoires et vont disparaître spontanément en quelques jours. Des cas de dépression sévère avec mélancolie ont aussi été décrits (McGuire, Cope, & Fahy, 1994).

Des chercheurs de l'université de Montréal ont mené une étude entre 2003 et 2008 auprès de 3880 jeunes élèves inscrits dans des écoles situées en milieu défavorisé au Québec. Ils ont posé une série de questions aux participants ; des questions concernant, d'une part, leur consommation de psychotropes (pendant l'année précédente et tout au long de leur vie) et des questions plus générales sur leur profil psycho-social d'autre part. Les chercheurs ont ainsi démontré que les élèves âgés de quinze ou seize ans ayant consommé de l'ecstasy (MDMA) ou du « speed » (amphétamine) étaient plus susceptibles de souffrir de symptômes dépressifs l'année suivante. En effet, les résultats obtenus montrent que le risque d'être dépressif l'année suivant la prise récréative de substance est multiplié par 1,6 chez les jeunes consommateurs de MDMA et par 1,7 chez ceux ayant pris des amphétamines (Brière, Fallu, Janosz, & Pagani, 2012).

(6) Physiopathologie

Le système sérotoninergique semblerait impliqué dans les diverses complications psychopathologiques décrites chez l'homme. Cette hypothèse a été posée en se basant sur les données expérimentales obtenues chez les rongeurs et les primates non humains démontrant que l'action de la MDMA sur le système sérotoninergique se fait en deux phases ; une première phase de déplétion intra-neuronale aiguë de 5-HT puis une seconde phase neurotoxique caractérisée par la destruction des neurones sérotoninergiques pouvant être liée à l'action de métabolites toxiques de la MDMA. Seules les observations cliniques sont possibles chez l'homme et elles vont dans le sens de cette hypothèse.

Les troubles psychotiques précédemment décrits présentent de nombreuses similitudes cliniques avec les psychoses amphétaminiques, ces ressemblances suggèrent l'hypothèse d'une intervention du système dopaminergique dont le fonctionnement peut être modifié par la MDMA.

c) Troubles cognitifs

Les premiers troubles cognitifs suite à une consommation de MDMA ont été décrits par une étude menée sur 9 individus usagers chroniques de MDMA (Krystal, Price, Opsahl, Ricaurte, & Heninger, 1992). Un cas d'altération de la cognition sous la forme d'un syndrome amnésique a été rapporté chez une femme de 26 ans après une prise unique d'un demi-comprimé (Spatt, Glawar, & Mamoli, 1997).

Par une batterie de tests cognitifs, des chercheurs ont comparé les activités cognitives (vigilance, vitesse de réponse, mémoire) de trois groupes de jeunes personnes (18-25 ans) : un groupe de 10 usagers réguliers de MDMA (c'est-à-dire en ayant consommé 10 fois ou plus), un groupe de 10 usagers novices (consommation de MDMA entre 1 et 10 fois) et un groupe contrôle de 10 personnes n'ayant jamais consommé de MDMA. Les résultats montrent une altération de la mémoire verbale immédiate et retardée dans les deux groupes usagers de MDMA par rapport au groupe contrôle cependant les autres paramètres (vigilance, vitesse de réponse) sont les mêmes dans les trois groupes (Parrott, Lees, Garnham, Jones, & Wesnes, 1998). Cette altération de la mémoire verbale immédiate et retardée chez des usagers de MDMA a été également confirmée par la suite (Morgan, 1999), (Rodgers, 2000).

La relation entre les déficits de la mémoire verbale et les altérations du métabolisme du glucose dans différentes régions du cerveau chez des personnes usant de la MDMA a été étudiée. Il en ressort que les déficits de la mémoire verbale chez des usagers de MDMA sont corrélés avec l'hypométabolisme du glucose dans le cortex préfrontal et pariétal (Bosch, et al., 2013).

En plus des déficits de la mémoire, d'autres études menées sur l'altération des performances cognitives liée à l'usage récréatif de la MDMA à long terme ont aussi décrit des troubles du

langage avec une diminution de l'aisance verbale (Bhattachary & Powell, 2001), (Heffernan, Jarvis, Rodgers, Scholey, & Ling, 2001), une augmentation du temps de réaction (Verkes, et al., 2001). Des déficits de l'attention et une diminution de la vitesse de traitement des données sont également associés à un usage à long terme de MDMA (Croft, Mackay, Mills, & Gruzelier, 2001), (Hanson & Luciana, 2004).

Une étude menée par le Docteur Wagner a mesuré les paramètres cognitifs de personnes n'ayant jamais consommé de psychotropes à leur entrée dans l'étude (149 personnes). Un an après, seules 109 sont encore présents pour la deuxième session de tests. Parmi ces 109 personnes, 23 (groupe 1) ont consommé de l'ecstasy (au moins 10 comprimés) et 43 (groupe 2) n'ont pas consommé de MDMA (mais du cannabis) pendant l'année, les sujets restants (43) sont exclus de l'étude (ils ont consommé une fois ou plus mais moins de dix fois) et ne participeront pas aux tests. Les paramètres cognitifs des sujets des groupes 1 et 2 sont remesurés et ils montrent chez les nouveaux consommateurs d'ecstasy une détérioration de la mémoire visuelle immédiate et à court terme suggérant un dysfonctionnement du système sérotoninergique dans l'hippocampe dû à la MDMA (Wagner, Becker, Koester, & Gouzoulis-Mayfrank, 2013).

La littérature suggère donc que l'usage récréatif de MDMA de manière régulière et à long terme est associé à des déficits cognitifs chez les consommateurs et particulièrement une altération de la mémoire verbale immédiate et retardée (Rogers, et al., 2009).

d) Conclusion

La MDMA est un produit toxique qui peut entraîner des manifestations toxiques graves en particulier des complications périphériques graves dont trois principales, et des complications psychopathologiques au niveau central.

La première complication au niveau périphérique est un syndrome d'hyperthermie rapidement fatal caractérisé par une triade de symptômes avec des troubles neurologiques (convulsions), une hyperthermie et une rhabdomyolyse. Une défaillance multiviscérale (reins, foie et cœur), une CIVD et des troubles biochimiques (acidose) peuvent compléter le tableau

clinique. La forme foudroyante de ce syndrome entraîne la mort en moins de 24h malgré une prise en charge médicale. Ce syndrome n'est pas dose-dépendant il survient après une prise unique ou après plusieurs prises jusque-là bien tolérées, chez un novice ou chez un usager régulier. L'hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer la survenue de ce syndrome est une prédisposition individuelle génétique.

L'intoxication par la MDMA se manifeste par une seconde complication grave pouvant être fatale : l'hépatite. Certaines atteintes hépatiques entrent dans le cadre d'un syndrome d'hyperthermie avec défaillance viscérale multiple, d'autres sont isolées et surviennent surtout chez les femmes dont la prise de MDMA est régulière. Ce sont des hépatites le plus souvent cytolytiques évoluant vers une insuffisance hépatocellulaire. L'apparition d'une encéphalopathie peut nécessiter une greffe de foie. Un mécanisme immunologique et la formation de métabolites toxiques par déficit en un cytochrome (P450 2D6) constituent les deux principales hypothèses physiopathologiques avancées. Le nombre important de femmes touchées par rapport aux hommes suggère la recherche de facteurs spécifiques.

Une autre complication périphérique grave est l'hyponatrémie pouvant entraîner une encéphalopathie, là encore le phénomène n'est pas dose-dépendant. Une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique hypophysaire est l'hypothèse avancée pour expliquer la baisse de sodium dans le sang, cette dernière étant aggravée par la prise trop abondante de boissons.

D'autres manifestations à expression périphérique sont décrites notamment des troubles du rythme cardiaque, des troubles biochimiques ou dans le cadre d'un syndrome d'hyperthermie des défaillances viscérales du cœur, du foie et du rein et une coagulation intravasculaire disséminée.

La prise de MDMA peut également être responsable de complications psychopathologiques plus ou moins longtemps après la prise : des jours, voire des mois. Elles surviennent après une première prise ou chez des consommateurs réguliers et se traduisent par des attaques de panique, des « flash-backs », des états dépressifs, des psychoses. L'hypothèse d'une destruction des neurones sérotoninergiques par l'action neurotoxique de la MDMA a été privilégiée grâce aux résultats obtenus sur les animaux et aux résultats cliniques chez l'homme. Cependant le problème est de savoir si la MDMA est capable d'induire des

complications psychopathologiques « *de novo* » ou si la MDMA est juste un facteur favorisant, déclenchant sur un terrain préalablement vulnérable.

2. Risques infectieux

Les usagers de drogue s'exposent à divers risques infectieux. Ces derniers sont représentés majoritairement par les risques d'infection au virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience (VIH). Ces risques touchent principalement les usagers de drogue qui ont recours à l'injection ; cependant les usagers de drogue par voie nasale « sniff » sont aussi concernés.

En milieu festif, la MDMA est une substance qui se consomme majoritairement par voie orale (limitant considérablement le risque infectieux), le « sniff » constitue le second mode d'administration, vient ensuite la voie pulmonaire puis l'injection qui demeure exceptionnelle. Dans cette partie, seuls les risques infectieux susceptibles de se développer chez les usagers de MDMA par voie nasale, ayant recours au « sniff », seront développés. La consommation de MDMA entraîne des pratiques à risques notamment des prises de risque sexuel dues à la désinhibition sous MDMA, ainsi la transmission des virus par voie sexuelle sera aussi abordée.

a) *Virus de l'hépatite C*

La transmission du VHC se fait principalement par voie sanguine c'est-à-dire après contact direct entre le sang d'un sujet infecté et le sang d'un sujet non infecté, une infime quantité de sang peut suffire. En France, la principale source de contamination par le VHC est l'injection de drogues par voie intraveineuse suite au partage entre les usagers des aiguilles, des seringues et du matériel de préparation à l'injection.

Cependant, dans la littérature, des cas de contamination par le virus de l'hépatite C chez des usagers n'utilisant pas l'injection comme mode d'administration ont été rapportés.

Les études montrent des taux de prévalence du VHC chez des usagers de drogues non injecteurs bien supérieurs aux taux observés dans les populations correspondantes ne consommant aucune drogue, en effet sur 28 études réalisées entre janvier 1989 et janvier 2006 les taux de prévalence oscillent entre 2,3% et 35,3% (la méthodologie de ces différentes études n'étant pas la même à chaque fois peut expliquer un tel écart entre les valeurs) (Scheinmann, et al., 2007).

Une autre étude de cohorte menée à Amsterdam va aussi dans le sens d'une infection d'usagers de drogues n'utilisant pas l'injection pour l'administration, sur les 352 usagers de drogues ayant participé à cette étude 6,3% étaient positifs pour le VHC (Van den Berg, et al., 2009).

Ces études laissent à penser que d'autres voies de contamination sont possibles chez des usagers de drogues n'utilisant pas la voie injectable notamment la voie nasale et la voie sexuelle qui sont à prendre en considération dans la contamination par le VHC.

(1) Transmission par voie nasale

Outre l'injection et les pratiques associées, la voie nasale peut constituer un mode de contamination par le VHC. L'hypothèse expliquant la contamination par le virus de l'hépatite C par voie nasale serait le partage des pailles utilisées pour la consommation du produit lors du « sniff ». Ce mode de transmission paraît vraisemblable à condition que le virus soit retrouvé dans les sécrétions nasales des usagers de drogues et sur le matériel de sniff (INSERM, 2010).

En 2004, une étude menée sur des « sniffeurs » chroniques et positifs pour le VHC dans le sang, a démontré la présence du virus dans les sécrétions nasales chez tous les sujets (McMahon, Simm, Milano, & Clatts, 2004).

Une autre étude a confirmé la présence du virus dans les mucosités nasales et a aussi démontré la présence du VHC sur les outils servant au sniff tels que la paille (Aaron, et al., 2008).

Ces résultats appuient donc l'hypothèse que la transmission du virus de l'hépatite C peut potentiellement se faire par voie nasale via le partage des pailles de « sniff » mais ceci reste à confirmer, en effet cette hypothèse reste controversée. L'usage répété et abusif du sniff peut entraîner des micro-saignements devenant une porte d'entrée pour le virus, ils vont favoriser la transmission du virus.

Le Tableau VI nous montre le partage des pailles à sniffer en milieu festif chez 603 usagers (N=603) ayant utilisé la voie nasale au cours du dernier mois. Parmi eux 46,9% déclarent ne jamais avoir partagé leur paille à sniffer, 16,3% avouent l'avoir fait une seule fois et 36,8% l'ont fait plusieurs fois. En conclusion, plus d'un usager sur deux (53,1% soit 320 usagers) a partagé sa paille à sniffer au moins une fois au cours des 30 derniers jours, ce qui correspond à un taux élevé et même potentiellement inquiétant si l'on considère vraie l'hypothétique transmission du VHC par voie nasale par la paille à sniff (Reynaud-Maurupt, et al., 2007).

Tableau VI: Partage des pailles à sniffer chez 603 usagers par voie nasale du dernier mois.

	N	%
Non, jamais	283	46,9
Oui, une seule fois	98	16,3
Oui, plusieurs fois	222	36,8

La part de contamination par le VHC dont le principal facteur de risque suspecté est l'administration du produit par voie nasale est de 12,5% chez les hommes en 2007 et de 6,1% chez les femmes en 2007. En l'absence de voie veineuse, le sniff représente donc une pratique à risque non négligeable de contamination par le VHC (Tortu, McMahon, Pouget, & Hamid, 2004).

(2) Transmission par voie sexuelle

Par ses propriétés entactogènes et stimulantes notamment, l'ecstasy appelée aussi « pilule de l'amour » peut, dans un contexte festif, entraîner des pratiques sexuelles à risques (non port du préservatif) et avec elles un risque de contamination par le VHC.

La transmission du VHC se fait majoritairement par voie parentérale, cependant la transmission par voie sexuelle serait à considérer dans 20% des cas sans aucun autre facteur de risque. La transmission sexuelle existe mais reste bien plus rare que pour le VIH et le VHB (Ghosn, Leruez-Ville, & Chaix, 2005). De plus, certains facteurs favorisant la transmission par voie sexuelle ont été décrits. La co-infection par le VIH (Ghosn, et al., 2006), le nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie, les pratiques sexuelles à haut risque pouvant entraîner des ulcérations et des saignements des muqueuses (pénétration anale), les rapports pendant les règles, la présence concomitante d'autres infections sexuellement transmissibles (herpès), sont autant de facteurs de risques susceptibles d'augmenter la prévalence du VHC par voie sexuelle (Ghosn, Leruez-Ville, & Chaix, 2005).

b) Virus de l'hépatite B et virus du VIH

Le virus de l'hépatite B et celui du VIH se transmettent par voie sanguine, sexuelle et périnatale.

Contrairement au VHC et au VIH, un vaccin est disponible contre l'hépatite B. Malgré l'existence du vaccin, la prévalence du VHB chez les usagers de drogue est plus élevée par rapport à la population générale. Au sein des usagers de drogue, la prévalence est plus élevée chez les usagers pratiquant l'injection de drogue que chez les non injecteurs.

Les usagers d'ecstasy n'utilisent pas la voie injectable ou très rarement donc les voies orale, nasale ou l'inhalation « chasse aux dragons » sont privilégiées. Pourtant ils sont susceptibles, comme les usagers pratiquant l'injection, d'être contaminés par les virus (sauf dans le cas de l'inhalation à chaud où les risques sont quasi-nuls). Pour les usagers non injecteurs, de multiples facteurs ont été évoqués. Le partage des pailles à sniff pourrait constituer un vecteur

du VHC. D'autre part, les pratiques sexuelles à risques sous l'influence de drogues augmentent la prévalence du VHB, VIH et plus faiblement du VHC.

La durée d'usage des drogues constitue aussi un facteur de risque associé à la contamination par le VHB.

3. Risques dépendants de la voie d'administration

La prise de MDMA dans un contexte de fête se fait très majoritairement par voie orale, vient ensuite la voie nasale. La substance peut également être fumée et dans quelques rares cas injectés. En plus des risques infectieux et des risques imputables à la substance elle-même, la méthode employée peut induire encore d'autres risques propres au mode de consommation. La voie injectable est la plus risquée mais ne sera pas développée vu le peu d'utilisateurs utilisant ce moyen d'administration avec la MDMA en milieu festif.

a) Voie nasale

Concernant l'usage de la MDMA en milieu festif, c'est la voie qui présente le plus de risques. On a vu précédemment que le partage de paille à sniffer est susceptible de transmettre les hépatites virales, en effet la paille peut entraîner des micro-coupures et des saignements nasaux, véritables portes d'entrée des virus. Chaque sniff dessèche et irrite la muqueuse nasale et est donc susceptible de provoquer des micro-saignements. De plus, des résidus de poudre peuvent se déposer et rester bloqués dans les poils du nez d'où encore plus d'irritations, de saignements, de nécroses et même une perforation de la cloison nasale. De même les glandes olfactives peuvent être touchées, dans ce cas des problèmes d'odorat sont susceptibles de faire leur apparition.

b) Voie orale

La méthode du parachute, qui consiste à ingérer la poudre de MDMA préalablement déposée sur un papier à rouler, présente un risque d'obstruction ou de perforation intestinale mais également un risque d'obstruction des voies aériennes dues à l'emballage avec lequel est réalisé le parachute (Kenerson & Lear-Kaul, 2012). Les risques de dépendance et d'overdose sont aussi présents, cependant cette voie présente un avantage par rapport aux autres voies. En effet, en cas de surdose un mécanisme naturel de défense par vomissements permet d'évacuer le produit avant qu'il ne soit complètement métabolisé.

c) Voie pulmonaire

La « chasse au dragon » ou « inhalation à chaud » constitue une méthode avec laquelle les risques infectieux sont quasi-nuls. Le risque d'overdose est bien moindre qu'avec le sniff ou la voie injectable. Cependant, le risque de dépendance reste le même et des problèmes broncho-pulmonaires liés à cette pratique ont été décrits. De plus, le chauffage des feuilles d'aluminium nécessaire à cette pratique dégage des vapeurs toxiques (Cadet-Taïrou, Gandilhon, & Lahaie, 2010).

4. Risques d'interactions

Dans son usage récréatif, la prise de MDMA se fait souvent dans le cadre d'une polyconsommation avec d'autres substances psychoactives parmi lesquelles on retrouve l'alcool, le cannabis, le tabac, la cocaïne ou encore les amphétamines. La MDMA est principalement métabolisée par le CYP2D6 d'où des interactions avec toutes les autres substances illicites dont le métabolisme fait intervenir cette même enzyme (Oesterheld, Armstrong, & Cozza, 2004). Pour la même raison, des interactions peuvent apparaître lorsque la consommation de MDMA est associée à la prise de médicaments.

a) *Interaction MDMA/alcool*

Selon les données épidémiologiques, l'association MDMA et alcool est la plus communément retrouvée dans l'espace festif.

Chez les rongeurs, l'éthanol potentialise l'hyperactivité locomotrice induite par la MDMA et peut aussi diminuer, en fonction de la température ambiante, l'effet d'hyperthermie induit par la MDMA (Mohamed, Hamida, de Vasconcelos, Cassel, & Jones, 2009). L'effet potentialisateur de l'éthanol sur l'hyperactivité locomotrice induite par la MDMA pourrait en partie s'expliquer par la mise en jeu d'un processus pharmacocinétique. Pour explorer cette piste, les chercheurs ont injecté à des rongeurs de l'éthanol plus de la MDMA ou de la MDMA seule puis ils ont déterminé les concentrations en MDMA et en MDA (principal métabolite) dans le plasma sanguin et dans trois régions du cerveau (hippocampe, cortex frontal et striatum). Les résultats obtenus montrent que 15 minutes et 60 minutes après traitement par MDMA et éthanol les concentrations en MDMA dans le sang et dans le cerveau sont supérieures aux concentrations obtenues après traitement des rats par la MDMA seule. Le ratio MDA/MDMA ne change pas, ce qui montre que l'éthanol n'augmente pas la métabolisation de la MDMA en MDA. L'éthanol entraîne donc une augmentation des concentrations en MDMA et ses métabolites dans le sang et dans le cerveau, ce qui pourrait en partie expliquer l'effet potentialisateur de l'alcool sur l'hyperactivité locomotrice induite par la MDMA (Hamida, et al., 2009).

D'autre part, cet effet de potentialisation de l'éthanol peut aussi s'expliquer par un processus pharmacodynamique, en effet les résultats d'une étude menée sur des tranches de striatum de rats ont permis de démontrer qu'il existe une interaction synergique entre l'éthanol et la MDMA sur la libération de DA et de 5-HT dans le striatum (Riegert, et al., 2008).

Une étude réalisée sur neuf hommes volontaires a cherché à étudier les effets subjectifs et pharmacocinétiques de l'association alcool/MDMA chez les humains. L'administration concomitante alcool/MDMA augmente la concentration plasmatique en MDMA de 13% par rapport aux concentrations obtenues par administration de MDMA seule. Concernant les effets, les résultats d'une association alcool/MDMA montrent une euphorie plus durable, une disparition de l'effet sédatif de l'alcool, mais pas de réduction du sentiment d'ivresse, les

sujets ont le sentiment de bien faire mais les performances et les capacités restent compromises par l'alcool (Hernandez-Lopez, et al., 2002).

Chez l'homme, la prise concomitante d'alcool et de MDMA peut entraîner des troubles de la mémoire. En effet, des scientifiques rapportent le cas original d'une jeune femme de 20 ans ayant consommé de la MDMA et de l'alcool au cours d'une soirée et ayant présenté une amnésie antérograde totale jusqu'au lendemain matin. Le mécanisme impliqué n'est pas élucidé, ce cas affirme l'utilité de se pencher plus en détail sur les effets de la prise concomitante de ces deux substances (Sastre, et al., 2012).

b) Interaction MDMA/cannabis

La majorité des usagers récréatifs de MDMA consomme aussi du cannabis. Le cannabis est un relaxant dont le δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) est la principale substance active.

La MDMA et le cannabis expriment des effets pharmacologiques opposés. Le THC entraîne une hypothermie et possède des propriétés anxiolytiques, anti-inflammatoires (Ameri, 1999) et anti-oxydantes (Hampson, Grimaldi, Axelrod, & Wink, 1998). La MDMA est un stimulant, elle entraîne une hyperthermie, de plus elle est neurotoxique et anxiogène. La combinaison des deux substances modifie leurs effets pharmacologiques, en effet, le THC atténue l'hyperthermie et l'anxiété induite par la MDMA chez le rat (Morley, Li, Hunt, Mallet, & McGregor, 2004). Concernant l'effet neuroprotecteur du THC contre les effets neurotoxiques induits par la prise de MDMA, les observations menées sont un peu contradictoires (Schulz, 2011) et les interactions mises en jeu apparaissent complexes.

D'une part, l'usage de cannabis est reconnu pour être un facteur de risque dans la survenue des désordres psychiatriques (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006) et plusieurs études cliniques ont montré que l'usage récréatif de MDMA et de cannabis entraîne des troubles cognitifs avec notamment des perturbations de la mémoire (Dafters, Hoshi, & Talbot, 2004) et des symptômes neuropsychiatriques, plus particulièrement chez de gros consommateurs réguliers (Indlekofer, et al., 2009), (Di Forti, Morrison, Butt, & Murray, 2007).

Cependant, d'autre part, des données cliniques suggèrent la possibilité que le THC protège contre les effets neurotoxiques de la MDMA, en effet plusieurs symptômes neurologiques (agressivité et signes somatiques) sont atténués chez les consommateurs de MDMA et de cannabis comparés aux consommateurs de MDMA seule (Parrott, Gouzoulis-Meyfrank, Rodgers, & Solowij, 2004), (Milani, Parrott, Schifano, & Turner, 2005), (Parrott, Milani, Gouzoulis-Mayfrank, & Daumann, 2007). Au niveau cellulaire, il a aussi été démontré, chez l'animal, l'action anti-oxydante des cannabinoïdes (tetrahydrocannabinol et cannabidiol) et ainsi leur capacité à bloquer (partiellement) la neurotoxicité induite par la MDMA (Hampson, Grimaldi, Axelrod, & Wink, 1998), (Grundy, 2002).

Les interactions qui découlent de l'association THC/MDMA sont donc complexes, plus de données sont nécessaires avant de conclure que le THC est capable de protéger les neurones contre la neurotoxicité induite par la MDMA (Valverde & Rodriguez-Arias, 2013). Les troubles cognitifs, eux, sont bien des conséquences possibles du co-usage de la MDMA et du cannabis (Ben Amar, 2004).

c) Interaction MDMA/médicament

(1) Antidépresseurs

(a) Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Quatre cas de décès ont été rapportés suite à la prise concomitante de MDMA et de moclobémide, un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase de type A (IMAO). L'hypothèse avancée pour expliquer chaque décès est la survenue d'un syndrome sérotoninergique résultant d'une interaction entre les deux molécules. Il est important de souligner que toutes les victimes ont pris cet antidépresseur dans le seul but d'augmenter les effets de la MDMA, il paraît donc important d'informer sur les dangers des médicaments associés à la prise de substances psychoactives illicites (Vuori, et al., 2003).

Des études effectuées sur le rat ont montré que la co-administration de MDMA et de moclobémide à température ambiante (22°C) entraîne une augmentation très significative des concentrations extracellulaires en 5-HT (980%), donc elle est responsable d'une augmentation de la toxicité liée à la 5-HT et puis de l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (Freezer, Salem, & Irvine, 2005). Lors d'une autre étude, la même expérience est réalisée chez des rats à des températures élevées (30°C), les résultats montrent une augmentation significative de la libération de 5-HT avec en plus une forte augmentation de la température corporelle (+ 5°C). Pour des températures élevées, la combinaison MDMA/moclobémide entraîne donc des effets sur la régulation de la température du corps chez le rat, en plus de l'augmentation des concentrations en 5-HT (Stanley, Salem, & Irvine, 2007).

La conséquence possible de l'interaction pharmacologique entre la MDMA et un IMAO est l'apparition d'un syndrome sérotoninergique avec agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse et rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, convulsions et collapsus cardiovasculaire (Ben Amar, 2004).

(b) Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)

Le citalopram et la paroxétine sont de puissants inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), respectivement commercialisés en France sous le nom de Seropram® et Deroxat® ou Divarius®.

Une étude a cherché à décrire les conséquences du prétraitement de sujets volontaires humains par le citalopram sur les effets psychologiques induits par la MDMA. Les résultats montrent que la plupart des effets psychologiques et émotionnels (humeur positive, augmentation de la perception sensorielle) imputables à la prise de MDMA sont atténués chez les sujets ayant été préalablement traités par le citalopram. Seule l'augmentation de la sensibilité et de l'excitabilité émotionnelle induites par la MDMA ne sont pas réduites par le prétraitement au citalopram (Liechti, Baumann, Gamma, & Vollenweider, 2000).

Une autre étude menée sur des volontaires humains a montré que le prétraitement par le citalopram des sujets permet de réduire les effets cardiovasculaires et végétatifs induits par

la MDMA, en effet les augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine sont moins marquées chez les sujets préalablement traités par le citalopram par rapport aux sujets traités par MDMA seule. Mais l'élévation de température faisant suite à la prise de MDMA n'est pas modifiée avec le citalopram (Liechti & Vollenweider, 2000).

Les interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre la paroxétine et la MDMA ont été étudiées sur des sujets humains. Les sujets ont reçu une dose de 20mg de paroxétine par jour (ou de placebo), trois jours avant la prise d'une dose de 100mg de MDMA. Le prétraitement par la paroxétine entraîne une diminution des effets somatiques et psychologiques de la MDMA malgré une augmentation de 30% des concentrations plasmatiques en MDMA. La paroxétine est un inhibiteur du CYP2D6 et il a été observé une diminution des concentrations plasmatiques en 3-methoxy-4-hydroxymetamphetamine (métabolite actif), ces deux informations suggèrent une interaction métabolique de la MDMA et de la paroxétine au niveau du cytochrome CYP2D6. L'interaction entre ces deux molécules se fait aux niveaux pharmacodynamique (transporteur de la sérotonine) et pharmacocinétique (CYP2D6) (Farré, et al., 2007).

(2) Antirétroviraux

Tous les Inhibiteurs de la Protéase (IP) et les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) sont des substrats du cytochrome P450. La MDMA est aussi métabolisée par le foie et peut potentiellement interagir avec cette classe de médicaments, en effet de nombreux cas d'overdoses secondaires à l'interaction entre la MDMA et des IP ont été rapportés (Antoniou & Tseng, 2002).

Le ritonavir est une molécule de la famille des IP utilisée chez les patients atteints du VIH, il constitue un inhibiteur puissant des CYP3A4 et 2D6 or la MDMA est également métabolisée au niveau hépatique par le CYP2D6. Le ritonavir peut ainsi bloquer le métabolisme de la MDMA, les concentrations sanguines de MDMA sont ainsi 2 à 3 fois supérieures à la normale. L'interaction entre la MDMA et le ritonavir (IP) peut s'avérer fatale pour le consommateur (Henry & Hill, 1998). L'interaction entre ces deux molécules peut se traduire par des troubles cardio-respiratoires associant une tachycardie et une tachypnée pouvant conduire à l'arrêt

cardiorespiratoire. Ces signes peuvent s'accompagner d'une cyanose et de convulsions (Ben Amar, 2004).

(3) Sildénafil (Viagra®)

Chez l'homme, l'usage récréatif de MDMA peut entraîner des troubles de la fonction érectile, pour éviter ces problèmes certains usagers prennent du sildénafil par voie orale. L'association de l'ecstasy (MDMA) et du Viagra® (sildénafil) est appelée « sextasy » (Ben Amar, 2004).

Le sildénafil est prescrit en urologie pour les troubles de l'érection, c'est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), il permet une augmentation du flux sanguin vers le pénis restaurant ainsi la fonction érectile lors d'une stimulation sexuelle.

Le sildénafil est un vasodilatateur et entraîne une diminution de la pression artérielle (Mahmud, Hennessy, & Feely, 2001) alors que la MDMA augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle, l'interaction entre ces deux molécules peut donc, en théorie, augmenter le risque de problèmes cardiovasculaires (Ben Amar, 2004) cependant peu de données sur le sujet sont disponibles actuellement.

La combinaison de l'ecstasy et du Viagra® peut accroître le risque de survenue d'un priapisme, c'est-à-dire une érection violente, inconfortable voire douloureuse du pénis, anormalement longue (au moins deux heures) et survenant sans désir ou excitation sexuelle. En effet, des cas de priapisme ont été rapportés après usage de sildénafil seul (Aoyagi, Hayakawa, Miyaji, Ishikawa, & Hata, 1999) et de MDMA seule (Silins, Copeland, & Dillon, 2009), posant l'hypothèse que le co-usage de ces deux molécules pourrait potentiellement entraîner ce genre de symptômes. Cependant dans la littérature scientifique, aucun cas de priapisme n'a été décrit suite à la combinaison de MDMA et de sildénafil.

Des chercheurs espagnols ont montré que, chez le rat, la prise de sildénafil 24 heures avant la prise de MDMA permet une protection contre les déficits en 5-HT induits normalement par la prise de MDMA, l'hyperthermie induite n'est, elle, pas évitée. Cependant, les humains ne sont pas des rats et les doses auxquelles les rats ont été exposés sont très supérieures aux doses

prises par les usagers récréatifs de MDMA, c'est pourquoi l'extrapolation de ces résultats aux humains est imprudente (Puerta, et al., 2012).

5. Risques de dépendance

Selon la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes publiée par l'OMS, le syndrome de dépendance est défini comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités et dont la caractéristique principale consiste en un désir puissant (parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de consommer une autre substance psychoactive (OMS, 1992).

Une enquête menée au Royaume-Uni a cherché à étudier la dépendance vis-à-vis de la MDMA en comparaison à la dépendance à la cocaïne, la kétamine et la méphédronne chez des poly-usagers en milieu festif. Pour se faire, les chercheurs ont utilisé les critères de dépendance définis et répertoriés dans un ouvrage de référence : le « Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders » (DSM-IV). Ces critères sont présentés dans l'Annexe 2. Dans cette étude, le report d'au moins trois critères indique une addiction à la substance. D'une part, les résultats montrent que les consommateurs de MDMA sont plus susceptibles de rapporter au moins trois critères de dépendance comparés aux consommateurs de cocaïne, de méphédronne et de kétamine. D'autre part, il apparaît que les usagers de MDMA expriment moins le désir de consommer moins de produits et de se faire aider par rapport aux consommateurs des autres substances étudiées (Uosukainen, Tacke, & Winstock, 2014).

Des chercheurs de l'INSERM ont démontré que la consommation répétée de MDMA peut induire une dépendance forte (aussi forte que pour la cocaïne) et rapide chez certains consommateurs. Il n'y a actuellement pas de données épidémiologiques permettant de donner une proportion sur le nombre de personnes susceptibles de développer une addiction à la MDMA. En effet, après seulement quelques prises de MDMA, plusieurs usagers

présentaient des troubles comportementaux se traduisant par des manifestations anxieuses sévères en l'absence de MDMA et un désir impérieux de consommer à nouveau du produit. Le processus en jeu a été mis en évidence chez la souris, il implique les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, deux types de neurones se régulant mutuellement. Après administration de doses répétées (4 doses) de MDMA chez les souris, ces deux types de neurones subissent une stimulation accrue et prolongée, les neurones perdent alors leur capacité à auto-réguler leur niveau d'excitation et cela entraîne une coupure de la communication entre ces deux types de neurones. La perte de rétrocontrôle négatif des neurones implique les autorécepteurs 5-HT_{1A} des neurones sérotoninergiques et les autorécepteurs α_{2A} -adrénergiques des neurones noradrénergiques. Au niveau comportemental, ce découplage se traduit par une anxiété accrue chez la souris qui perdure au moins deux mois après la dernière injection de MDMA. Ces résultats sont transposables à l'échelle humaine, l'installation rapide d'une forte anxiété et d'une dépendance accrue à la MDMA suite à la consommation répétée de MDMA chez certains consommateurs est liée au découplage entre les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques dû à la perte de la régulation mutuelle de chacun de ces deux neurones. Impliqués dans ce phénomène d'autocontrôle négatif les récepteurs 5-HT_{1A} et α_{2A} -adrénergiques constituent deux cibles thérapeutiques potentielles pour traiter la dépendance à la MDMA chez ces personnes. Cette étude chez la souris a également montré une certaine ressemblance entre le mécanisme impliqué dans la dépendance à la MDMA et celui impliqué dans l'addiction à la cocaïne (Lanteri, et al., 2014).

6. Autres risques

a) Risques pour la conduite automobile

L'article L235-1 du code de la route dit que « toute personne qui conduit un véhicule ou qui accompagne un élève conducteur alors qu'il résulte d'une analyse sanguine qu'elle a fait usage de substances ou plantes classées comme stupéfiants est punie de deux ans d'emprisonnement et de 4 500 euros d'amende ».

Par ses effets psychostimulants, la consommation de MDMA va avoir une influence sur la conduite automobile. Sous l'effet du produit, un faux sentiment de confiance apparaît entraînant des comportements à haut risque au volant (vitesse excessive, agressivité). Un instant d'inattention, une perte de coordination et une dilatation des pupilles sont également rapportées. Dans le cas où l'utilisateur est dans la phase de descente mais prend la route malgré tout, il subit un épuisement, une somnolence et un état dépressif.

b) Risques auditifs

L'écoute de musique électronique est souvent associée à la consommation de substances psychoactives comme la MDMA, or la musique et le bruit constituent des risques pour l'audition. Un son est défini par sa fréquence en hertz (Hz) qui correspond au nombre de vibrations perçues par le tympan en une seconde et par le volume sonore en décibels (dB). Les risques auditifs qui découlent de l'exposition aux ondes sonores dépendent donc du niveau sonore (en dB), de la durée d'exposition, de la fréquence, de la qualité du son et de la susceptibilité individuelle de chacun.

D'après le décret 98-1143 du 15 décembre 1998, « en aucun endroit, accessible au public, le niveau sonore ne doit pas dépasser 105 décibels en niveau moyen et 120 dB en niveau de crête ». Ceci est applicable à tous les établissements ou locaux diffusant habituellement de la musique (discothèques, salles de concerts, etc.).

A partir d'un niveau sonore de 85 dB environ, on considère qu'il existe un risque pour l'audition mais c'est plutôt la dose son (caractérisée par le niveau sonore et le temps d'exposition) qui est prise en compte et qu'il ne faut pas dépasser, en d'autres termes plus le son est fort moins on peut l'écouter longtemps et inversement.

Lors d'une exposition inadaptée à un son (trop fort, trop longtemps, etc...) les risques auditifs pouvant se développer sont :

- Des acouphènes : ils correspondent à des bourdonnements ou des sifflements perçus mais ne provenant pas de sons extérieurs, en général ils disparaissent après une nuit de repos mais peuvent évoluer vers une forme chronique dans certains cas.

- Une baisse de l'audition : c'est-à-dire une diminution de la perception des sons entraînant une sensation d'oreille bouchée. Avec le temps, la surdité peut s'aggraver et entraîner une moins bonne compréhension de la parole.
- Une hyperacousie : hypersensibilité de l'ouïe à plusieurs fréquences rendant douloureuse l'écoute de certains sons normalement anodins.

c) Risques non sanitaires

En plus des risques sanitaires et des risques pour la conduite automobile les usagers de drogue sont exposés à d'autres risques non sanitaires (Condé, 2013). Parmi eux, on retrouve les risques économiques, les risques sociaux (rupture familiale, délinquance, marginalisation), les risques relationnels (exclusion, restriction des relations sociales à l'univers des drogues) et risques légaux (prohibition de l'usage et conduites délictueuses associées) (INSERM, 2010). Il est à noter que dans le cadre d'un usage récréatif de la MDMA, ces risques sont bien moindres.

B. Pratiques et conseils de réduction des risques

1. Réduction des risques liés à la substance elle-même

Un des premiers conseils concerne la qualité et les effets du produit, l'utilisateur doit s'en informer car les analyses effectuées montrent que les comprimés ou les poudres vendus sous le nom d'ecstasy ou MDMA ne contiennent pas forcément le principe actif attendu et sont coupés avec d'autres produits.

Le consommateur doit aussi se renseigner sur la quantité de principe actif contenu dans sa poudre ou dans ses comprimés, cette démarche est d'autant plus importante ces derniers temps avec la mise en circulation de comprimés fortement dosés en MDMA et dont les effets délétères peuvent être encore plus graves (OFDT, 2013). En ce sens, il est recommandé de prendre une petite quantité (un quart ou la moitié) de la dose et d'attendre les effets, si le produit est fortement dosé le risque d'overdose sera ainsi limité.

Le contexte de consommation joue un rôle sur les effets du produit. Pour limiter le risque de « bad-trip » notamment, il faut privilégier l'usage entouré de gens de confiance et éviter la solitude.

Une des principales complications graves dues à la consommation de MDMA est le syndrome d'hyperthermie potentiellement mortel, son tableau clinique associe une hyperthermie, des convulsions et une rhabdomyolyse. Il est donc indispensable de boire de l'eau régulièrement mais en petites quantités (500 mL toutes les 30 minutes environ), de privilégier les vêtements amples plutôt que serrés et de prendre l'air, sortir et s'aérer régulièrement.

De même par ses effets cardiovasculaires, la survenue d'hépatites, ses complications neuropsychiatriques et rénales, ses troubles biochimiques (hypoglycémie et hyponatrémie notamment), la prise MDMA est contre indiquée en cas :

- De troubles du rythme cardiaque
- D'épilepsie
- D'antécédents ou de problèmes psychiatriques
- D'insuffisance rénale ou hépatique
- D'asthme, de diabète, d'asthénie
- De grossesse ou d'allaitement chez la femme.

Après la phase d'euphorie faisant suite à la prise de MDMA, prend place une phase de descente, lors de celle-ci il est conseillé de faire le plein de vitamines et de sucres. Cette phase se traduit par un épisode dépressif et une grande fatigue, c'est pourquoi il est conseillé de se reposer quelques jours avant de reprendre une activité professionnelle ou à responsabilités.

2. Réduction des risques infectieux

Comme nous l'avons vu précédemment, le sniff via le partage des pailles à sniffer est susceptible de transmettre le VHC (INSERM, 2010). En termes de risques infectieux, la voie orale constitue une voie moins risquée que la voie intra-nasale, c'est pourquoi nous conseillerons d'utiliser uniquement la voie orale pour consommer la MDMA.

3. Réduction des risques liés à la pratique du sniff

Si malgré la recommandation de préconiser la voie orale, l'utilisateur veut quand même utiliser le sniff alors nous l'inviterons à suivre quelques conseils afin de limiter les risques. La paille peut endommager les narines, dessécher les muqueuses et entraîner des coupures et des saignements (porte d'entrée potentielle pour le VHC et VHB).

Le sniff peut se décomposer en trois étapes : la préparation, l'acte lui-même et l'après.

La préparation du sniff constitue une étape très importante. Avant de sniffer, il faut se rincer et se déboucher les narines, ensuite il faut préparer ses lignes en écrasant sur une surface propre et bien lisse le produit, le but est d'obtenir une poudre de MDMA la plus fine possible. Une poudre très finement divisée permet de limiter le dépôt et le blocage de résidus de poudre dans les poils du nez diminuant ainsi les risques d'irritations, de saignements, voire de nécroses des muqueuses nasales.

Après une bonne préparation et l'obtention d'une poudre la plus fine possible, vient le sniff. Pour se faire, il faut se boucher une narine et inhaler avec l'autre en pensant à alterner entre les deux s'il doit y avoir plusieurs sniffs. La paille doit être introduite bien haut dans la cavité nasale.

Concernant la paille à sniffer, il est recommandé d'avoir une paille personnelle à usage unique, rigide et lisse avec des bords arrondis, toujours pour limiter le risque de (micro)coupures et de (micro)saignements constituant de véritables portes d'entrée des virus. Le partage de la paille est à bannir (risque de transmissions des virus entre usagers) et jeter la paille après un

seul usage, surtout celles en papier ou en plastique est indispensable. Il faut donc prévoir une paille par sniff et par personne.

Après le sniff, vient la dernière étape durant laquelle l'entretien du nez est important. En effet, après chaque sniff il faut bien se rincer le nez avec du sérum physiologique (ou de l'eau salée), cette mesure simple permet d'éliminer les résidus de poudre restants après la prise et ainsi les risques qui en découlent. Une petite partie de la poudre peut se déposer au niveau de la gorge, un nettoyage par gargarisme est aussi utile. Après le rinçage, l'entretien du nez après un sniff passe par une lubrification des muqueuses. Pour se faire, il suffit d'utiliser de l'huile naturelle à base vitamine E à l'aide d'un mouchoir ou d'un coton tige.

4. Réduction des risques auditifs

Les ondes sonores émises par les enceintes et perçues par les oreilles peuvent entraîner des perturbations auditives. Pour limiter les risques, voici quelques recommandations :

- S'éloigner des enceintes
- Faire des pauses au calme de 10 minutes régulièrement toutes les 45 minutes ou bien de 20 minutes toutes les 2 heures
- Réduire le niveau sonore si cela est possible
- Porter des protections auditives si les mesures précédentes ne sont pas réalisables
- Faire surveiller son audition en cas d'exposition régulière à de forts niveaux sonores au moins une fois tous les 2 ans.

Concernant les protections auditives elles peuvent être en cire, en mousse ou en silicone, standard ou sur mesure, avec ou sans filtre acoustique. Leur utilisation réduit nettement le risque auditif, en effet elles permettent une diminution d'environ 25 dB du niveau sonore.

Pour une protection optimale :

- Mettre les protections avant de rentrer dans l'environnement sonore.
- Les garder durant toute la durée de l'exposition au son.
- Les retirer dans un endroit calme, loin du son pour éviter tout choc sonore.

En cas de troubles auditifs (bourdonnements, sifflements, sensation d'oreille bouchée, mauvaise audition) persistants après une exposition et malgré une nuit de calme, il faut impérativement consulter un ORL ou les urgences ORL dans les 48h. Au-delà de ce délai, les lésions peuvent devenir irréversibles.

L'écoute de son fort constitue une pratique à risque, surtout sous l'influence de produits psychoactifs. Ces quelques conseils sont à adapter en fonction du comportement de chacun et, si tel est le cas, ils permettront de limiter les risques auditifs. Cependant même en respectant ces recommandations, le risque existe.

5. Réduction des prises de risque sexuel

La désinhibition sous l'emprise de MDMA peut entraîner des prises de risque sexuel. A ce titre, il faut toujours penser à utiliser un préservatif et du lubrifiant à cause du dessèchement causé par le produit au niveau des muqueuses. Le préservatif permet d'éloigner tous risques de transmission du VIH, VHB et VHC et des autres maladies sexuelles transmissibles ou infections sexuellement transmissibles mais également le risque de grossesse non désirée.

6. Réduction des risques pour la conduite automobile

Sous l'influence de drogues, il faut éviter de conduire ; le repos est indispensable si le conducteur ayant consommé en ressent le besoin. D'autres conseils plus généraux sont aussi applicables à des usagers de MDMA, par exemple attacher sa ceinture, préparer son trajet à l'avance, ne pas téléphoner, ni fumer ou manger en conduisant, être en règle (permis de conduire, carte grise, assurance).

En cas d'accidents de la route, il faut d'abord protéger pour éviter le sur-accident puis évaluer l'état des victimes et réaliser les premiers gestes de secours si nécessaire puis alerter le 15 et enfin secourir les victimes.

C. Interventions en milieu festif pour la réduction des risques

1. Principes

a) Principes généraux

La réduction des risques liée à l'usage des drogues désigne l'ensemble des stratégies et des mesures mises en œuvre visant à limiter les risques sanitaires et sociaux liés à l'usage de substances psychoactives.

En France, cette politique de réduction des risques s'est développée à la fin des années 80 suite à l'apparition de l'épidémie de SIDA chez les injecteurs. Devant l'urgence de la situation (liée à la gravité de l'épidémie SIDA) et dans le but de limiter le risque de transmission du VIH mais aussi du VHC et du VHB, des mesures sont mises en place pour les usagers : en particulier l'accessibilité au matériel d'injection, les traitements de substitution aux opiacés, une prise en charge par des dispositifs à « bas-seuil » dont les conditions d'accès sont moins sélectives (les usagers de drogue ne sont pas obligés d'avoir renoncé à la consommation de drogue et leur venue sous l'emprise de drogue est tolérée). A ce moment-là, les usagers de drogue par voie intraveineuse sont les populations ciblées (Condé, 2013).

La réduction des risques s'est par la suite étendue à l'ensemble des usagers, quelque soit le mode de consommation (voie injectable, nasale, orale, inhalation) dans le but de réduire les risques infectieux mais aussi les autres risques liés à l'usage des drogues (overdose, « bad-trip », accidents de la route, risques sexuels ...).

b) Historique et évolution du contexte

En milieu festif, on peut dire que les prémisses de la réduction des risques sont la présence de secouristes et de pompiers sur des événements officiels autorisés. Puis au milieu des années 90, les événements autour du courant musical « techno » et particulièrement les « raves » se développent et avec les consommations de substances comme l'ecstasy et le LSD. C'est dans ce contexte que les actions de réduction en milieu festif sont nées ; l'initiative en revient aux associations communautaires (Le TIPI, Techno plus ...) et d'auto-support. Les actions consistent en la création et la diffusion d'informations concernant les modes d'administration des drogues (injection, sniff, gobage, inhalation), mais aussi la création d'outils de RdR (flyers, « roule ta paille », ...), le développement du « chill-out » (espace fraîcheur) et d'autres pratiques encore (analyse rapide des produits sur place, gestion des « bad-trips », etc...). Ces actions se font surtout dans le cadre d'événements alternatifs non autorisés, illégaux type « raves », « free party » ou « teknival » et ne bénéficiant donc pas d'une présence sanitaire sur les lieux.

Avant 1998 et la création de la « mission Rave » par Médecins du Monde, la RdR en milieu et lieu festif est très peu connue donc pas reconnue.

En 2001, à la demande de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) devenue depuis le décret n° 2014-322 du 11 mars 2014 la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA), l'association française pour la réduction des risques (AFR) créait un cahier des charges sur « les interventions liées aux usages de produits psychoactifs en milieux et lieux festifs » dans le but de formaliser les choses et de donner une reconnaissance institutionnelle aux actions spécifiques effectuées en milieu festif.

La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (art. L. 3121-5 du code de la santé publique) inscrit la réduction des risques liée à l'usage des drogues dans le code de la santé publique. Cette loi vise à définir l'objet de cette politique de RdR, à affirmer la responsabilité de l'Etat dans ce domaine et à sécuriser le statut et le financement des structures (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues ou CAARUD) intervenant dans ce champ en les inscrivant parmi les établissements

médico-sociaux. En application de l'article L. 3121-5 du code de la santé publique, le décret n° 2005-347 du 14 avril 2005 approuve le référentiel national de réduction des risques en direction des usagers de drogue et permet d'établir le cadre de référence des activités de RdR. Les interventions en milieu festif sont mentionnés dans l'article VI « Lieux d'intervention », ce dernier précise que pour faciliter le contact avec les consommateurs les actions de réduction des risques sont menées dans la journée, la nuit, le week-end et les jours fériés dans des événements festifs temporaires, dans les établissements de nuit (avec l'accord des gérants).

La RdR en milieu festif est décrite dans l'annexe II de la circulaire DGS/S6B/DSS/1A/DGAS/5C n°2006-01 du 2 janvier 2006 relative à la structuration du dispositif de réduction des risques, à la mise en place des centres d'accueil et d'accompagnement, à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et à leur financement par l'assurance maladie. Les interventions des CAARUD en milieu festif sont retrouvées dans cette circulaire dans le cadre des missions « intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers » et « accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues ».

En 2011, à la demande de la DGS, la mise à jour du cahier des charges des « interventions liées aux usages de produits psychoactifs en milieux et lieux festifs » a été effectuée par l'AFR. Dans un contexte où les actions de RdR en milieu festif se sont généralisées, ce nouveau référentiel a pour but de donner des recommandations en matière de RdR aux personnes souhaitant se lancer dans la RdR en milieu festif. Ce travail s'est basé sur les savoirs, les pratiques, les outils mis en place par des associations de RdR fortes de plus de 15 ans d'expérience.

Aujourd'hui les actions de RdR ne se limitent plus uniquement aux milieux alternatifs, on les retrouve aussi dans les soirées étudiantes, les discothèques, les salles de concert, etc...

c) Règles éthiques

Les interventions, les missions et les actions en milieu festif se font dans le cadre de politiques de réduction des risques. La réduction des risques liée à l'usage des drogues doit permettre aux personnes de mettre en place des stratégies individuelles face à l'usage éventuel de

substances psychoactives dans le but de diminuer les risques et les dangers encourus. La réduction des risques passe par l'implication et la responsabilisation des usagers dans leurs choix individuels.

L'éthique d'intervention en milieu festif s'appuie sur des règles impératives :

- Le respect des choix individuels et le non jugement devant ces choix
- Le principe d'autonomie (la personne a le droit de décider pour elle-même)
- La nécessité d'utiliser tous les moyens disponibles pour que les personnes reçoivent toutes les informations objectives concernant les produits qu'ils consomment, leurs effets, les risques et les moyens d'éviter ou de réduire ces risques
- La confidentialité et l'anonymat.

d) Objectifs de l'intervention en milieu festif

Les interventions en milieu festif ont pour objectif général de réduire les dommages sanitaires et sociaux dus à la consommation de substances psychoactives comme la MDMA. En aucun cas, l'objectif est d'imposer l'abstinence quant à l'usage de produits.

La mise en place d'action de réduction des risques sur les lieux festifs doivent permettre :

- D'informer les participants sur les pratiques à risques, les substances circulantes (effets, mode de consommation, effets secondaires, complications, etc ...)
- De réduire les risques liés à l'usage des drogues
- De s'occuper des personnes en difficulté (réassurance)
- De communiquer et d'échanger avec les consommateurs
- D'orienter les usagers qui en font la demander vers des structures spécialisées.

Ces actions ont pour but de responsabiliser le consommateur et doivent permettre à chacun d'avoir le choix de consommer ou pas des produits.

e) Avantages et inconvénients

Organiser des actions de RdR sur les lieux festifs facilite le contact et l'échange avec les usagers de drogues. L'autre avantage est que cela permet de rencontrer et de toucher des consommateurs qui ne fréquentent habituellement pas les structures de prévention et de réduction des risques ordinaires (CAARUD).

L'inconvénient majeur de ce genre d'interventions en lieux festifs est que le suivi des consommateurs est compliqué, en effet les liens créés entre l'intervenant et l'utilisateur au cours de l'événement sont éphémères.

2. Acteurs sanitaires du milieu festif

a) Intervenants spécifiques du milieu festif

Historiquement, c'est dans les années 90 et autour des associations d'auto-support et de santé communautaire que les premières actions de prévention et de réduction des risques se sont développées en milieu festif. Actuellement, les associations de santé communautaire, d'auto-support et humanitaires jouent encore les premiers rôles dans la réduction des risques dans l'espace festif (INSERM, 2010).

(1) Associations d'auto-support

L'association d'Auto-Support des Usagers de Drogues (**ASUD**), elle a été créée en 1992 et constitue l'une des premières associations de ce genre dont l'objectif est la promotion de la réduction des risques.

« **Keep smiling** » est une association d'auto-support spécifique du milieu festif basée à Lyon. C'est une association de terrain dont les interventions se font sur différentes scènes festives de la région Rhône-Alpes : free-party, soirées électro, concerts, festivals et dont l'objectif principal est la diffusion d'informations et la réduction des risques suite à l'usage de substances psychoactives notamment. En plus de la mise en place de « chill-out » ou de « stand » lors des évènements, la création d'outils de RdR (« Roule Ta Paille ») et de supports de communications (flyers) font partie des activités de « Keep smiling ». L'association joue également un rôle en termes de veille sanitaire en collectant les produits de synthèse dans le cadre du dispositif SINTES et propose des formations quant à la réduction des risques en milieu festif.

(2) Associations de santé communautaire

L'association « **Techno+** » a été créée en 1995 par un groupe de personnes consommant des substances psychoactives lors d'événements techno. Le slogan de l'association est « Informer ne nuit pas à la santé », son action dans l'espace festif se fait par la mise en place d'un « chill-out » ou d'un « stand » avec mise à disposition d'informations (sur les drogues, leurs effets, les risques, les conseils pratiques de RdR), distribution d'eau, écoute, soutien, réassurance, etc... La réalisation de supports d'informations sous forme de flyers constitue une part importante de l'activité de « Techno+ », de plus elle joue un rôle de médiation avec les pouvoirs publics.

(3) Associations humanitaires

L'association **Médecins du Monde** est une association humanitaire indépendante (ONG) qui a mis en place plusieurs actions en rapport avec la prévention et la réduction des risques liés à l'usage des drogues dès 1989 (programme d'échanges de seringues). Au printemps 1997, l'association crée la mission Rave qui durera 14 ans (jusqu'en 2011).

➤ La mission Rave de Médecins du Monde

Cette mission se compose de salariés et de bénévoles travaillant en étroite collaboration avec les associations d'auto-support (Techno+, Keep smiling, ASUD, le TIPI, etc.), elle œuvre pour la prévention et la réduction des risques liés à l'usage de substances psychoactives en milieu festif (free parties, teknivals, discothèques, clubs).

Les équipes des missions Rave sont mobiles, toutes leurs actions s'organisent autour d'un stand placé suffisamment à l'écart du son et facilement repérable par un drapeau Médecins du Monde. Le stand est organisé en plusieurs parties correspondant aux différentes actions et missions des équipes en milieu festif, ainsi on trouve un pôle destiné aux soins, un à la réassurance, un à l'information et un au testing et à la CCM.

Les missions Rave sont axées autour de trois actions principales qui s'inscrivent toutes dans une approche de réduction des risques :

- Garantir une présence sanitaire pour assurer les premiers soins et la réassurance.
- Informer sur les produits, les risques liés à leurs usages et les moyens de les réduire.
- Effectuer l'analyse de produits et participer à l'étude des produits circulants notamment dans le cadre du projet SINTES.

Les intervenants des missions Raves sont des médecins, des infirmières, des pharmaciens, des psychologues et des éducateurs ; en plus de ces acteurs sanitaires et sociaux, les équipes sont constituées de personnes bénévoles sans qualification spécifique dans le domaine de la réduction des risques.

L'action sanitaire de MdM en milieu festif consiste en premier lieu en la gestion des urgences, l'équipe de soins va effectuer les premiers soins aux personnes présentant des brûlures, coupures, maux de tête, nausées et vomissements, en hypoglycémie ou déshydratées. L'autre aspect de l'action sanitaire est la gestion des crises d'angoisses, des « bad-trips » ou des troubles psychotiques aigus dus à la consommation de produits psychoactifs. La prise en charge d'un usager en crise consiste en sa mise à l'écart dans un endroit calme pour ensuite le rassurer et le remettre en confiance, c'est l'équipe de réassurance qui s'occupe de cette

mission. Pour les cas graves, où l'évacuation est nécessaire Mdm joue un rôle de coordinateur avec les équipes d'urgences (SAMU, pompiers).

L'information sur les produits, leurs effets, les risques encourus, la transmission des virus par les missions Rave se fait majoritairement par la distribution de flyers et est appuyée par la mise à disposition d'outils de réduction des risques («Roule ta paille », bouchons d'oreille, préservatifs, etc.) et la distribution de boissons et de nourriture.

L'analyse des produits constitue la dernière action de la mission Rave dans le cadre de la réduction des risques et de la prévention liées à l'usage de substances psychoactives. L'analyse de produits sur site se faisait par le test de Marquis (jusqu'à son interdiction) et par la chromatographie sur couche mince (Grégoire & Rossé, 2004).

Si les missions Raves n'existent plus aujourd'hui Médecins du Monde continuent ses actions de réduction des risques et de prévention en milieu festif en lien étroit avec les associations d'auto-support et les CAARUD.

b) Membres d'institutions spécialisées dans la RDR

(1) Les CAARUD

L'article L.3125-5 du code de la santé publique issu de la loi du 9 août 2004 a créé les centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques chez les Usagers de Drogues (CAARUD). Leur financement est assuré par l'assurance maladie. Ces dispositifs constituent des structures à bas seuil d'exigence, c'est-à-dire avec des conditions d'accès peu sélectives : le renoncement à la consommation de drogues illicites n'est pas requis et la venue sous l'emprise de substances psychoactives est tolérée, seule la consommation sur place n'est pas autorisée (Condé, 2013). En 2013, on en dénombre 149 en France et toutes les régions possèdent au moins un CAARUD (OFDT, 2014).

Les missions des CAARUD sont définies par l'article R.3121-33-1 du code de la santé publique, elles sont les suivantes :

- L'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues
- Le soutien aux usagers dans l'accès aux soins (hygiène, soins de première nécessité, dépistage des infections transmissibles)
- Le soutien aux usagers dans l'accès à leurs droits, à un logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle
- La mise à disposition de matériel de prévention des infections
- L'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers
- Le développement d'actions de médiation sociale.

Les missions d'accueil, de mise à disposition de matériel de prévention et d'intervention de proximité en vue d'établir un contact constituent les missions des CAARUD en milieu festif (annexe II de la circulaire DGS/S6B/DSS/1A/DGAS/5C n°2006-01 du 2 janvier 2006).

La réception des usagers directement sur les lieux festifs (mission d'accueil), l'accès aux outils de prévention et de RdR, le développement et la diffusion d'informations de prévention et de RdR, la gestion des déchets à risques infectieux (mission de mise à disposition de matériel) et la rencontre avec les usagers en milieu festif en vue d'établir un contact (mission d'intervention de proximité) constituent les activités mises en œuvre par les CAARUD en milieu festif pour répondre à leurs missions.

Selon le rapport d'activité des CAARUD pour l'année 2010, 56% des CAARUD ont réalisé des interventions en milieu festif alternatif par la mise en place d'actions de prévention et de réductions des risques. Seulement 11% des structures ont participé à des sorties en milieu festif commercial (boîtes, discothèques). En moyenne, sur l'année 2010, un CAARUD effectue 11 interventions en milieu festif. L'activité des CAARUD en milieu festif se mesure selon deux indicateurs : d'une part le nombre de passages correspondant au nombre de personnes venues sur le stand lors de l'évènement et d'autre part le nombre d'interventions/entretiens correspondant au nombre de personnes pour lesquelles des actions de prévention/RdR ont été menées. En 2010, l'activité en milieu festif fait état de plus de 33000 interventions/entretiens et 120000 passages (OFDT, 2014).

L'article R.3121-33-2 du CSP définit une autre mission des CAARUD, une mission d'alerte qui consiste à informer les autorités sur les nouveaux usages (veille sanitaire), à transmettre les messages d'alerte aux usagers, à participer à la sensibilisation et l'éducation à la santé des usagers, et à la connaissance des usages et des produits (TREND). Cependant cette mission n'est pas obligatoire mais constitue une mission très importante au sein du milieu festif.

Les CAARUD sont constitués par le personnel socio-éducatif (éducateur spécialisé, animateur, assistant social), le personnel de soins (médecin, infirmier, psychologue), les cadres et le personnel administratif (chef de service, coordinateur, secrétariat, etc.) (OFDT, 2014).

(2) Les CSAPA

Les centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST, prise en charge des consommateurs de substances illicites) et les centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA, prise en charge des consommateurs d'alcool) sont devenus depuis fin 2009 les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Ce sont des structures de prise en charge pour tout type de patients présentant une addiction (alcool ou substances illicites). Les missions des CSAPA ont été définies par le décret n° 2007-877 du 14 mai 2007 et consistent en :

- L'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale, l'orientation de la personne ou des proches
- La réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives
- La prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative.

La prise en charge des personnes se fait dans le cadre d'une prise en charge globale (médicale, psychologique et sociale) par une équipe pluridisciplinaire.

On distingue 3 types de CSAPA : les CSAPA ambulatoires, les CSAPA résidentiels ou « post-cure » et les CSAPA pénitentiaires.

La mission de réduction des risques des CSAPA définie par le décret s'étend au milieu festif, en effet les CSAPA participent à des interventions spécifiques en milieu festif par la mise à disposition de matériel de prévention et de RdR (préservatifs, « Roule ta paille ») notamment.

En 2005, les consultations jeunes consommateurs (CJC) ont vu le jour, ces structures de prise en charge à destination des jeunes consommateurs de produits psychoactifs sont rattachées aux CSAPA.

c) L'OFDT

L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) est un groupe d'intérêt public créé en 1993. Par le biais de dispositifs d'observations et d'enquêtes, l'OFDT récupère des informations et des données sur les substances licites et illicites, les analyse et les synthétise dans le but d'informer les pouvoirs publics, les professionnels et le grand public en matière de de drogues et d'addictions. Les dispositifs TREND et SINTES menés par les équipes de l'OFDT participent à la politique de réduction des risques.

➤ Dispositif TREND

Le dispositif « Tendances récentes et nouvelles drogues » (TREND) a été mis en place en 1999 par l'OFDT, il s'intéresse aux consommateurs de produits psychoactifs, à leurs pratiques, aux produits consommés, aux trafics de proximité et aux dommages sanitaires et sociaux dans l'espace festif techno (regroupant les free parties, les raves parties, les teknivals, les clubs et les discothèques) et dans l'espace urbain.

Les données sont collectées et analysées selon une stratégie commune par sept sites en coordination (Bordeaux, Lille, Marseille, Metz, Paris, Rennes et Toulouse). Le recueil des données se fait par des observations ethnographiques, des questionnaires qualitatifs distribués aux associations d'auto-support et aux CAARUD, des investigations thématiques

qualitatives ou quantitatives, le dispositif s'appuie également sur SINTES, sur d'autres enquêtes quantitatives et sur les résultats de systèmes d'informations partenaires (CEIP, ANSM, OCTRIS, INPS).

Sur la période 2011-2012, le dispositif TREND a ainsi révélé le retour de la MDMA dans l'espace festif sous sa forme poudre et cristaux avec des fortes teneurs en principe actif, avec un prix au gramme en baisse et une augmentation de la consommation du produit par inhalation à chaud (chasse au dragon), il fait aussi état d'un décès imputable à la consommation de MDMA (en 2012, à Bordeaux) (Cadet-Taïrou A. , et al., 2013).

Ce dispositif de veille permet ainsi de donner les tendances et les contextes d'usage émergents en matière de consommation de substances psychoactives illicites.

➤ Dispositif SINTES

Le Système d'identification national des toxiques et substances (SINTES) a été créé en 1999 par l'OFDT. A la base, les objectifs étaient de collecter et d'analyser la composition des produits de synthèse et d'étudier leur contexte de consommation. Le premier objectif se fait par le recueil des produits circulants par les acteurs socio-sanitaires directement en contact avec les usagers ou par les saisies effectuées par les services de répression (douanes), le second à l'aide d'un questionnaire distribué aux usagers lors de la collecte du produit portant sur l'utilisateur lui-même et sur le produit consommé.

Depuis 2006, toutes les drogues sont concernées par le dispositif SINTES et non plus uniquement les drogues de synthèse. L'objectif général est de donner une meilleure connaissance quant à la composition de tous les produits circulants et de déterminer dans les plus brefs délais toutes les nouvelles substances psychoactives apparaissant sur le marché illicite français. Le dispositif se divise en deux : une composante « Veille » et une composante « Observation ».

Le **dispositif SINTES Veille** a pour objectif le partage et l'échange d'informations et de connaissances relatives à toutes les substances illicites circulantes et notamment les produits nouveaux, rares, dangereux ou aux effets inattendus. Pour atteindre cet objectif, l'analyse de

produits nouveaux ou rares ou suspectés d'avoir entraîné un effet secondaire inattendu et inhabituel rapporté par un usager est possible. Le dispositif est au centre d'un réseau constitué par les acteurs socio-sanitaires (médecins, éducateurs, infirmiers) ceux du milieu associatif au contact direct des usagers, les laboratoires d'analyses toxicologiques (laboratoire du CEIP de Caen, laboratoire universitaire du CHU de Lille, laboratoire de police scientifique de Marseille, laboratoire des douanes, etc.) ainsi que les agences sanitaires françaises comme la Cellule Nationale d'Alerte (CNA) et européennes (Early Warning System ou EWS).

Au niveau national, le dispositif SINTES Veille participe aux procédures d'alerte concernant les produits psychoactifs en coordination étroite avec la Cellule nationale d'alerte (CNA) mais aussi au niveau européen en prenant une part active au système d'alerte européen EWS (Early Warning System).

Concernant le **dispositif SINTES Observation**, ce volet s'appuie sur le dispositif TREND et se traduit chaque année par des observations concernant une substance illicite en particulier. L'objectif consiste en l'étude de la composition d'une substance recueillie directement auprès de l'utilisateur et en sa comparaison avec la même substance recueillie lors d'une saisie par les forces de l'ordre (douanes). La collecte auprès des usagers se fait par des collecteurs issus du milieu socio-sanitaire ou associatif ; lors de la collecte du produit, l'utilisateur devra remplir un questionnaire concernant le produit (prix, forme, voie d'administration, etc.) et l'utilisateur lui-même (âge, sexe, effets recherchés, etc.). Les analyses toxicologiques des échantillons se font dans des laboratoires partenaires. Ces laboratoires forment un véritable réseau permettant l'échange et le partage des informations sur les produits détectés et les méthodes d'analyse (OFDT, Rapport d'activité 2013, 2013).

En novembre 2013, une note d'information SINTES concernant la MDMA a été diffusée. Elle concerne les changements de composition et d'aspect de la MDMA. Elle fait état d'une forte teneur en MDMA dans les comprimés et les poudres, les usagers sont donc exposés à des risques plus importants.

Cette note SINTES a permis aux intervenants présents sur le terrain de relayer l'information aux consommateurs de manière à ce qu'ils prennent conscience que les produits qu'ils sont amenés à consommer peuvent être beaucoup plus dosés que ceux qu'ils ont l'habitude de prendre et qu'ils adaptent ainsi leur consommation afin de réduire les risques (overdose

notamment) auxquels ils sont potentiellement exposés avec de si fortes concentrations en principe actif.

d) Professionnels de l'urgence : SAMU, pompiers

Les pompiers peuvent être présents sur le terrain, ils assurent la prévention et les secours des personnes et des biens.

Le service d'aide médicale urgente (SAMU) a pour mission la prise en charge pré-hospitalière et le transport des patients à l'hôpital en cas de besoin. Pour les gros événements, un poste de secours avec médecins et infirmiers est présent en permanence.

3. Modalités des interventions en milieu festif

L'intervention en milieu festif se fait avant, pendant et après la fête. La mise en place des différents dispositifs d'interventions est à adapter en fonction de chaque événement, c'est pourquoi il est indispensable en amont de la fête d'évaluer la demande et les besoins. Cette évaluation tient compte de la nature de l'événement et repose sur le recueil de nombreuses informations quant à l'événement, c'est-à-dire le style de musique, la localisation (extérieur/intérieur, rurale/urbaine), la durée, la gratuité ou pas de l'accès à la fête, la typologie des participants et le nombre de personnes attendues. Un autre aspect important dans l'évaluation des besoins est le caractère officiel ou non officiel de l'événement, en effet un événement non déclaré aux autorités n'aura aucune couverture sanitaire officiellement prévue, il faudra donc prévoir un dispositif en conséquence. En fonction des informations recueillies préalablement, les dispositifs (stand, maraude, chill-out, équipe mobile, etc.) et les outils de prévention et réduction des risques les plus adaptés vont être mis en place. Le nombre d'intervenants et la composition des équipes d'interventions varie aussi selon les caractéristiques de l'événement. L'intervention en milieu festif repose également sur une

bonne communication et nécessite des partenaires, ce travail de communication et de recherche de partenariats doit se faire en amont de l'événement.

Les moyens d'intervention mis en œuvre pendant la fête sont présentés dans la partie suivante (4).

En aval de l'intervention, l'évaluation des dispositifs mis en place est indispensable. Cela permet de savoir si les actions menées et les dispositifs d'intervention installés l'ont été de manière appropriée. L'évaluation se fait à deux niveaux, le premier est un débriefing par l'équipe d'intervention au cours duquel les comportements (pratiques à risques et risques) et les usages observés (produits circulants et mode de consommation), les échanges avec les participants, les interventions et les problèmes rencontrés sont abordés. Le deuxième niveau d'évaluation se fait sur le plan qualitatif par le remplissage de questionnaires et sur le plan quantitatif (calcul du nombre de personnes rencontrées, quantité de matériel distribué). Cette démarche d'évaluation vise à repérer des améliorations possibles de façon à faire évoluer le dispositif pour mieux répondre aux besoins (AFR, 2012).

4. Dispositifs d'interventions et moyens d'actions

Pour mener les interventions en milieu festif et atteindre les objectifs, plusieurs dispositifs ont été mis en œuvre pendant la fête. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, la mise en place de tel ou tel dispositif dépend principalement de la nature de l'événement (officiel/non officiel), de sa géographie (ville ou campagne), de sa durée, du nombre de personnes attendues et du nombre d'intervenants disponibles.

a) Le stand

Ce dispositif constitue le moyen d'intervention le plus rencontré en milieu festif. C'est un espace convivial où les échanges entre les intervenants et les personnes sont primordiaux,

l'implantation du stand au sein de l'événement se fera dans la mesure du possible le plus à l'écart possible des sources sonores afin de permettre une bonne communication.

Le stand est mis à disposition sur le lieu de fête pour informer sur les produits (licites et illicites), les modes de consommation, les effets, les risques liés à la consommation de substances psychoactives, les risques sexuels et autres risques ainsi que sur la réduction de ces risques. La transmission des informations au public se fait grâce à la mise à disposition du matériel d'information sur le stand sous la forme de flyers et de brochures notamment. La réduction des risques sur le stand s'appuie également sur la mise à disposition d'outils de RdR : préservatifs, bouchons d'oreilles, etc ... (voir ci-après).

Un autre objectif de ce dispositif d'intervention est l'assistance aux personnes, en effet le stand est un espace destiné aux échanges et au dialogue entre les intervenants et les usagers, mais aussi à la réassurance et à l'écoute active des personnes par les intervenants du milieu festif (AFR, 2012).

Le matériel pour monter un stand est très simple, il suffit d'une table sur laquelle sont disposés les brochures d'informations et le matériel de réduction des risques. Quelques lumières et décorations peuvent être ajoutées afin de rendre le stand plus attractif. Au vu de sa facilité de mise en place, ce dispositif d'intervention peut être facilement monté sur tout type d'évènements.

b) Le « chill-out »

De l'anglais « chill » qui signifie fraîcheur. C'est un espace, un lieu, ou une salle aménagée permettant aux participants des « raves parties » ou des « free parties » de se reposer et se rafraîchir mais aussi de s'informer et d'échanger.

Le « chill-out » constitue un espace de rupture avec l'ambiance surchauffée du « dance-floor », c'est un espace d'accueil et de détente, agréable, convivial, décoré et calme où la musique et les lumières sont douces. L'implantation d'un tel espace doit se faire dans un lieu à l'abri du bruit et de la fête.

Comme le stand, ce dispositif permet l'accès aux informations (concernant les produits, les effets et les risques), la mise à disposition du matériel de réduction des risques, la distribution de boissons et de nourriture mais aussi les échanges et le dialogue entre les participants et les intervenants. La douceur et le calme de l'endroit font du « chill-out » un espace propice à la réassurance des « bad-trip ».

L'objectif principal du « chill-out » est de proposer une alternative à la re-consommation de produits, en effet les personnes en « redescente » sont susceptibles de reprendre une dose, la mise à disposition d'un espace de repos leur offre une autre solution pour faire face à cette phase de descente.

Cet espace constitue un lieu culturel et artistique où les artistes peuvent s'exprimer (peintres, photographes, artistes de cirque, etc ...). Cet aspect fait que le « chill-out » reste lié à la fête et demeure donc très bien accepté et apprécié par les participants.

Ce dispositif nécessite plus de moyens matériels que pour le montage d'un stand, il sera donc adapté à des événements se déroulant sur plusieurs jours (festivals), il peut être monté à l'extérieur sous une tente ou à l'intérieur si une salle calme et à l'abri du bruit de la fête est disponible. Il est à noter que le stand et ses missions peuvent être intégrés au sein du « chill-out ».

c) La maraude

La maraude est une équipe mobile constituée d'au moins deux intervenants équipés d'un moyen de communication. Ce moyen d'intervention a pour but d'aller à la rencontre des participants à la fête, notamment dans les lieux à l'écart de la fête (parkings, campings) afin de promouvoir le stand et d'assurer la transmission d'informations et la distribution de matériel de RdR. Le binôme d'intervention est aussi là pour repérer et aller vers les personnes en difficulté, en s'attardant principalement sur les lieux isolés de la fête et prévenir les secours en cas de besoin (AFR, 2012).

d) La mise à disposition

Ce type d'intervention consiste en la mise à disposition de brochures d'informations et de matériel de prévention et de réduction des risques. Ce dispositif est proposé lorsque la mise en place d'un « chill-out » ou d'un « stand » par les intervenants n'est pas possible, il constitue aussi une bonne alternative pour la diffusion d'informations et l'accès au matériel de RdR lorsque les organisateurs souhaitent ne pas mettre en place d'autres dispositifs comme le « chill-out » ou le « stand ». C'est un moyen d'action qui se fait dans le cadre d'une responsabilisation et d'une autonomisation des personnes devant la démarche de RdR.

e) Le matériel d'information et les outils de RdR

(1) Le matériel d'information

La promotion et la diffusion des informations et conseils de prévention/réduction des risques sur les lieux festifs se font par l'intermédiaire de supports de communication sous la forme de flyers ou de brochures d'informations, ou directement lors d'échanges et de dialogues entre intervenant et participant. Ces outils sont édités par les associations et mis à disposition du public sur les stands et sont également distribués directement par les équipes mobiles (maraude) aux participants. Ils abordent différents thèmes, on trouve des flyers concernant les produits (alcool, cocaïne, MDMA, etc.), les pratiques de consommation (sniff, polyconsommation, etc.), les pratiques culturelles (son, piercing, etc.) et la loi.

Pour chaque thème, ce matériel d'informations comporte en général :

- Des conseils pratiques de réduction des risques
- Des informations concernant les drogues et leurs effets (recherchés et indésirables)
- Des contacts utiles : numéros de téléphone (urgences), des adresses et des sites (drogues info service, associations)

- Conduite à tenir en cas de surdose
- Un rappel de la loi en matière de consommation de drogues.

Voici quelques flyers rentrant dans le cadre de la RdR liée à la consommation de MDMA :

- Le flyer « TAZ/MDMA » (Figure 24) est édité par l'association « Techno+ », en noir et blanc au format A4 et disponible sur les stands lors des évènements ou à la commande. Il regroupe tous les conseils pratiques de RdR (présentés dans la partie B.1), les informations sur la MDMA, les effets (recherchés et secondaires), les complications et risques, la conduite à tenir en cas de surdose et des contacts utiles.



Figure 24: Flyer « TAZ/MDMA » par Techno+.

- Le flyer « SNIFF » (Figure 25), édité par « Techno+ ». On y retrouve les conseils pour réduire les risques liés à la pratique du sniff, la conduite à tenir en cas de surdose, les contacts utiles (urgences, associations) et les informations sur le sniff, sa préparation, sa réalisation, l'entretien du nez et les risques encourus.



Figure 25: Flyer "SNIFF" par Techno+.

- Le flyer « SON » de « Techno+ » (Figure 26). Il rappelle les conseils de RdR lors d'une exposition à du son fort, la conduite à tenir en cas de troubles auditifs persistants, les contacts utiles, des informations sur le son, le système auditif, la « dose son » et les risques d'une exposition trop intense au son.



Figure 26: Flyer "SON" par Techno+.

(2) Les outils de réduction des risques

Les activités de promotion et de distribution d'outils de RdR constituent une part importante de la politique de RdR.

➤ Le « Roule Ta Paille »

Dans le but de préserver le capital nasal et limiter la transmission du VHC, l'association «Le Tipi » de Marseille a développé le « Roule ta paille ».

Cet outil de RdR est un carré de papier destiné à être roulé en paille. A usage unique et jetable après emploi, ce système permet de limiter le partage des pailles et rend la réutilisation difficile ce qui limite le risque de transmission de virus. La souplesse du papier permet aussi de diminuer le risque d'irritations, de coupures et de saignements du nez. De plus, le « Roule ta paille » a aussi un rôle informatif : sur le papier sont inscrits toutes les informations

concernant le sniff avec les conseils et les précautions à prendre pour réduire les risques détaillés précédemment.

Le « Roule ta paille » est disponible à l'unité ou en carnet de 15 pailles vendu 0,20€ sur le web ou gratuitement à l'unité auprès du stand de l'association ASUD (Figure 27) sur les lieux festifs. L'association Techno+ a aussi son « Roule Ta Paille » (Figure 28).

L'association SAFE (en collaboration avec l'association Psychoactif et Oppelia) a ensuite aussi développé son « Roule ta paille » sur le même principe en y ajoutant en plus du sérum physiologique pour le rinçage du nez après le sniff. De même les CAARUD ont suivi le mouvement « Roule ta paille » ce qui permet d'inscrire leurs coordonnées directement sur la feuille en plus des messages de prévention (Chalumeau, 2010).



Figure 27 : Le "Roule- Ta- Paille" ASUD recto-verso (respectivement à gauche et à droite).



Figure 28: "Roule Ta Paille" de Techno+.

➤ Les kits sniff

Le « Strawbag® » est un kit sniff commercialisé par le laboratoire Terpan (Figure 29), il a été créé comme un outil de réduction des risques afin de préserver les muqueuses nasales (irritations, coupures, saignements) et limiter la transmission du VHC.

Il demeure plus complet qu'un « Roule ta paille », il contient un support pour faire les traces, deux pailles, deux mouchoirs, un pilon, deux eaux de rinçage pour le nez. Un préservatif et du gel lubrifiant viennent compléter le kit. D'autres kits sniff ont en plus des cotons tiges imprégnés d'huiles essentielles pour lubrifier.

Cependant le coût d'un kit sniff est élevé pour les associations et les usagers n'utilisent pas la majorité des outils disponibles dans le kit. L'objectif d'usage unique de la paille n'est pas toujours respecté, en effet la rigidité de la paille facilite souvent sa réutilisation ou son partage avec d'autres usagers. De plus, la paille s'avère être irritante pour les parois nasales. Tous ces points constituent des inconvénients majeurs par rapport au « Roule ta paille » plus simple et moins coûteux, avec lequel la paille est du papier ce qui rend difficile la réutilisation et le partage et dont la souplesse préserve les cloisons nasales. Toutes ces raisons font que le kit sniff a été abandonné aujourd'hui au profit du « Roule ta paille ».



Figure 29: Le kit sniff "STRAWBAG" du laboratoire TERPAN.

Le respect de ces recommandations, l'application de ces quelques conseils et l'utilisation des outils disponibles rendent la prise de MDMA par voie intra-nasale plus sûre en réduisant les risques de coupures et de saignements du nez et ainsi les risques de transmission des virus mais aussi en préservant les muqueuses et ainsi l'organe sensoriel.

➤ Les préservatifs masculins et féminins, le gel lubrifiant

Pour prévenir et limiter les risques de transmission du VIH, VHB, VHC, des IST et MST ainsi que les grossesses non désirées lors des événements (free-party, teknival, etc, ...) les associations mettent à disposition des préservatifs masculins et féminins. La MDMA dessèche les muqueuses sexuelles, c'est pourquoi du gel lubrifiant est proposé sur les stands.

Cependant ces associations sont très peu présentes en clubs et discothèques où la consommation de MDMA est bien présente, dans ce cas l'utilisateur doit être prévoyant et se procurer ses outils de réduction des risques en officine.

➤ Les bouchons d'oreilles

Dans le but de préserver l'audition des participants à la fête, la disponibilité de bouchons d'oreilles sur les événements festifs (majoritairement sur les raves et les free) est rendue possible par les associations. L'autre solution pour s'en procurer est de se rendre directement en officine, les avantages d'une telle démarche sont que le choix sera plus large et que l'utilisateur bénéficiera des conseils avisés du pharmacien.

➤ L'eau et les boissons

La MDMA peut entraîner une hyperthermie et une déshydratation chez les consommateurs, la mise à disposition gratuite d'eau et de boissons donne la possibilité de s'hydrater régulièrement et limiter ainsi les risques.

➤ Les feuilles d'aluminium

Cet outil présente un intérêt dans la réduction des risques de brûlures et d'inhalation des vapeurs toxiques issues du chauffage de la feuille d'aluminium suite à la consommation de la MDMA par inhalation (chasse au dragon).

➤ Les éthylotests

Ils permettent de contrôler le taux d'alcoolémie et sont distribués dans l'objectif de limiter les risques pour la conduite automobile.

f) Analyse des drogues sur site

La consommation de produits psychoactifs de synthèse est hasardeuse, en effet les usagers ne peuvent être certains de la composition du produit acheté sur le marché noir. Comme nous l'avons vu dans la partie « Aspects et composition », les comprimés ou poudres vendus comme ecstasy peuvent contenir de la MDMA, mais également en plus ou à la place de la MDMA des molécules apparentées (MDA, MDEA, etc.), des amphétamines, des hallucinogènes (LSD, kétamine), des médicaments ou encore d'autres substances.

Pour faire face à ce problème et ainsi limiter la consommation de produits incertains mais aussi pour répondre à la demande des usagers quant à la qualité de leurs substances psychoactives, l'analyse des drogues sur sites a vu le jour. D'abord sous la forme d'analyse qualitative rapide des produits (tests colorimétriques) appelée également « Testing » puis ensuite des méthodes qualitatives et quantitatives plus précises notamment des techniques de chromatographie (CCM). Les raisons qui incitent les usagers à faire analyser leur produit sont nombreuses, la plupart des consommateurs le font dans un souci de préserver leur santé, d'autres pour avoir des informations précises sur le produit, par curiosité ou suite à une mauvaise expérience passée ou même pour savoir si leur dealer est « fiable ».

L'analyse des drogues constitue un outil de réduction des risques important car la qualité du produit consommé constitue une préoccupation majeure des usagers.

(1) Tests colorimétriques ou « Testing »

Ils constituent une méthode d'analyse qualifiée de « Reconnaissance Présomptive des Produits » (Beauverie & Le Vu, 2004). Ces tests colorimétriques sont simples à réaliser : ils ne nécessitent pas de compétences techniques poussées et ne demandent pas non plus une préparation préalable des produits à analyser trop contraignante. De plus, leur coût est faible et les résultats sont immédiats : avec le réactif de Marquis, en 1 minute, cette technique permet de présumer la présence ou l'absence d'une substance psychoactive (MDMA, amphétamines) dans l'échantillon à analyser (poudre, comprimé, gélule). Un autre atout est que le « Testing » sur site permet d'ouvrir le dialogue entre le consommateur et les intervenants, en effet le temps d'attente pour accéder au stand d'analyse est mis en œuvre pour informer, écouter et échanger avec les usagers.

Ces avantages expliquent pourquoi le « Testing » sur site lors d'évènements festifs a été développé par les associations (Mdm) comme un outil de réduction des risques jusqu'en 2005 et son interdiction.

En effet, le « Testing » présente des inconvénients, il ne permet pas de connaître avec certitude la nature de la molécule, ni sa concentration dans l'échantillon, ni de détecter tous les autres composants de l'échantillon (produits de coupe, toxiques ou autres molécules

actives). Le résultat obtenu par colorimétrie a juste une valeur présomptive d'un point de vue qualitatif et son interprétation ne permet donc pas d'affirmer la non dangerosité de consommer le produit analysé.

Ces arguments ont contribué à l'interdiction du « Testing ». Le décret n° 2005-347 du 14 avril 2005 approuvant le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue et complétant le code de la santé publique a interdit le « Testing » sous la forme de tests colorimétriques et plus généralement « l'analyse des produits sur site, permettant uniquement de prédire si la substance recherchée est présente ou non, sans permettre une identification des substances entrant dans la composition des comprimés ».

(a) Principe

Les tests colorimétriques constituent une technique d'analyse basée sur des réactions colorées. Ils consistent à verser quelques gouttes d'un réactif sous forme de solution sur l'échantillon à tester dans une soucoupe ou un opercule de couleur blanche ; au contact d'un réactif, les groupements chimiques constituant la substance à analyser vont donner une coloration (Houdou, 2004).

Concernant la coloration obtenue, de nombreuses substances peuvent donner des colorations analogues avec les différents réactifs utilisés lors du « Testing », les tests ne sont pas souvent spécifiques. De plus, l'interprétation de la couleur est subjective (Winstock & Ramsey, 2001).

Les résultats positifs ont juste une valeur présomptive, c'est-à-dire qu'ils permettent uniquement de présumer la présence ou non dans l'échantillon analysé de dérivés du type méthylènedioxymétamphétamine et devront être confirmés par une méthode plus précise (INSERM, 1997), (ONU DC, 2013).

(b) Les réactifs

Plusieurs réactifs sont disponibles pour le « Testing ». Ils sont généralement sous forme de solutions.

❖ *Réactif de Marquis*

C'était le réactif le plus fréquemment utilisé en milieu festif avant le décret n° 2005-347 de 2005 interdisant le « Testing ».

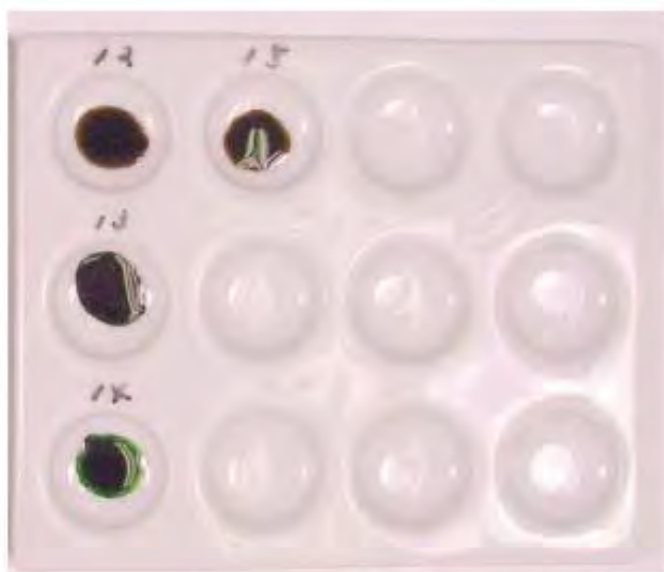
Le réactif de Marquis est constitué par un mélange de deux réactifs :

- Réactif 1 : solution de de formaldéhyde à 40%.
- Réactif 2 : Acide sulfurique concentré.

Le réactif s'obtient en mélangeant 1 volume de formaldéhyde pour 9 volumes d'acide sulfurique concentré, par exemple une goutte de formaldéhyde et 1 mL d'acide sulfurique. Dans un puits de microplaque, il faut ensuite disposer 3 mg de l'échantillon à analyser et y ajouter 3 gouttes du réactif de Marquis obtenu (Inoue, et al., 2004).

Interprétation des colorations (Figure 30 ; Figure 31) :

En présence d'un échantillon contenant de la MDMA on obtient en moins de 60 secondes une coloration bleue foncée/noire, si l'échantillon contient une amphétamine la coloration sera rouge-orangée. Ce réactif ne permet pas de distinguer clairement la MDMA de ses molécules apparentées : MDEA, MDA, MBDB (Houdou, 2004). En effet les colorations sont trop proches pour permettre de faire la distinction et l'analyse sur site est difficilement interprétable (Winstock & Ramsey, 2001).



12: Méthamphétamine
 13: MDMA
 14: 2-CB
 15: MDA

Figure 30 : Résultats obtenus avec le réactif de Marquis (1).

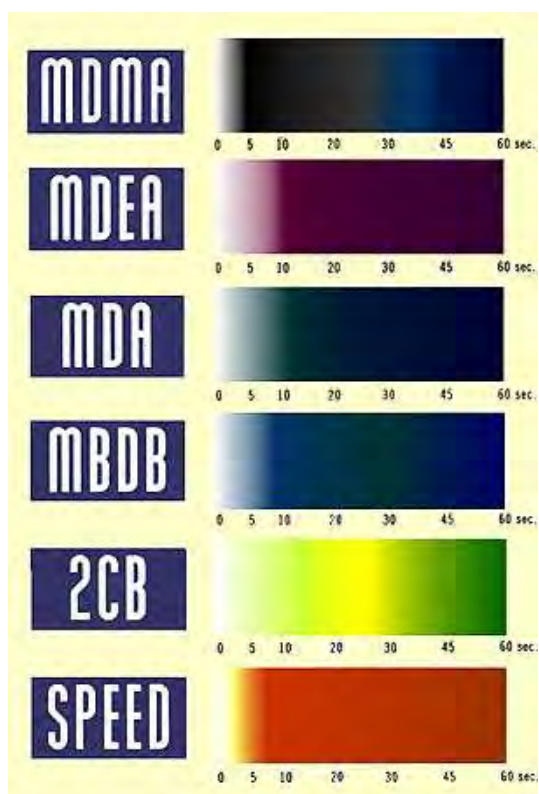


Figure 31 : Résultats obtenus avec le réactif de Marquis (2).

Il est constitué par le mélange de 3 réactifs :

- Réactif 1 : Solution aqueuse de carbonate de sodium à 20%.
- Réactif 2 : Solution d'éthanol et d'acétaldéhyde à 50%.
- Réactif 3 : Solution aqueuse de nitroprussiate de sodium à 1 %.

Une fois les réactifs préparés, ils sont réfrigérés et conservés séparément. Pour effectuer le test il faut ensuite de déposer 3 mg de l'échantillon dans un puits d'une microplaque et ajouter 1 goutte (environ 20 µL) de chaque réactif (Inoue, et al., 2004).

Interprétation des colorations :

Une coloration bleue est spécifique de la présence d'une amine secondaire (MDMA ou méthamphétamine).

En 5 minutes environ, on obtient une coloration bleue intense en présence de MDMA. Cette même coloration est observée si l'échantillon analysé est composé de méthamphétamine (Figure 32). Le réactif de Simon ne permet donc pas de distinguer ces deux molécules (Inoue, et al., 2004).

Cependant couplé à un « Testing » au réactif de Marquis l'identification de chaque substance devient possible. La réaction colorimétrique entre la méthamphétamine et le réactif de Marquis donne une coloration orange-brun/marron alors qu'avec la MDMA on obtient une coloration bleue foncée/noire: la distinction peut donc se faire facilement en combinant les deux tests (Inoue, et al., 2004) (ONU DC, 2013).

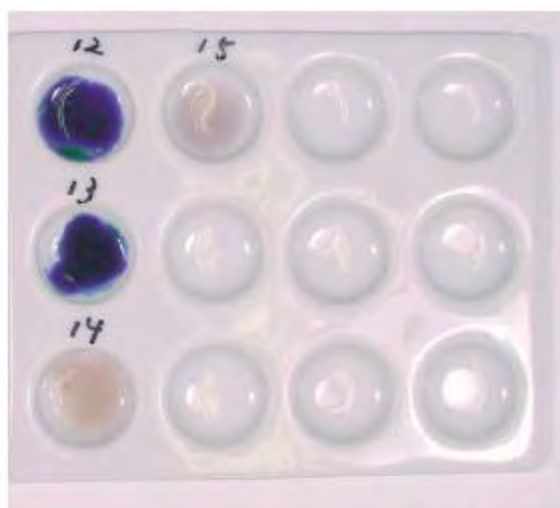


Figure 32 : Coloration de la Méthamphétamine¹² et de la MDMA¹³ avec le réactif de Simon.

❖ Réactif de Dragendorff

Il est constitué de 5 réactifs (Inoue, et al., 2004) :

- Réactif 1 : Sous-nitrate de bismuth (1 g).
- Réactif 2 : Acide chlorhydrique (concentré).
- Réactif 3 : Solution aqueuse d'ammoniaque à 25 %.
- Réactif 4 : Iodure de potassium (3 g).
- Réactif 5 : Solution aqueuse d'acide acétique à 70 %.

Après obtention du réactif selon un protocole bien précis, il faut déposer 3 mg de l'échantillon à analyser dans un puits de microplaque et verser 3 gouttes du réactif de Dragendorff.

Interprétation des colorations :

En présence de MDMA, MDA ou méthamphétamine la réaction donne un précipité rouge, ce réactif ne présente donc pas un grand intérêt dans le cas où on recherche la MDMA.

D'autres réactifs existent : le réactif à l'acide gallique, le réactif de Mandelin, le réactif de Mecke mais ils n'entrent pas dans les réactifs utilisés pour les tests colorimétriques

recommandés par l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) dans le dépistage des drogues (ONUDC, 2013).

(2) Analyse par chromatographie

(a) Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse permettant l'identification rapide des différentes substances présentes dans un échantillon à analyser. Elle constitue une méthode d'analyse qualitative souvent utilisée en milieu festif.

❖ *Principe*

Lors d'une CCM, la phase mobile constituée par un mélange de solvants (système solvants) va faire migrer les composés de l'échantillon à analyser le long de la plaque CCM (phase stationnaire). La plaque CCM est un support fixe solide recouvert d'une couche de gel de silice de 0,25mm d'épaisseur et contenant un indicateur émettant une fluorescence sous lumière UV à 254 nm (Inoue, et al., 2004).

❖ *Mode opératoire*

- Préparation de la cuve et des solvants

Les systèmes solvants sont à préparer très précisément (Inoue, et al., 2004). Les solvants sont ensuite versés dans la cuve qu'on ferme pour permettre la saturation de son atmosphère.

- Préparation de la plaque CCM (phase stationnaire)

La ligne de dépôt constitue le point de départ de la migration. Celle-ci doit être tracée sous forme d'un trait horizontal et doit se trouver à au moins 2 cm du bord inférieur de la plaque. De la même manière, la ligne de développement doit être tracée à 10 cm de la ligne de dépôt.

- Dépôt de l'échantillon

Sur la plaque de CCM, à l'aide d'un capillaire il faut déposer soigneusement des touches de :

- 1 μL de la solution de l'échantillon à examiner.
- 5 μL de la solution de l'échantillon à examiner.
- 2 μL des solutions étalons.
- 2 μL de solvant.

Ces touches doivent être séparées pas au moins 1 cm d'écart entre elles, et doivent se trouver à au moins 1,5 cm des bords latéraux de la plaque CCM. Le dépôt doit être le plus petit possible : les touches doivent mesurer environ 2 mm de diamètre.

- Migration/Elution

Après avoir laissé sécher les dépôts, on place la plaque CCM dans la cuve contenant les solvants. Celui-ci migre par capillarité le long de la plaque entraînant avec lui les composés de l'analyte. Une fois la ligne de développement (ou front du solvant) atteinte, il faut retirer la plaque de la cuve.

- Révélation

Après séchage des plaques CCM, vient l'étape de révélation par différentes méthodes physico-chimiques de révélation. Les tâches révélées sont marquées au crayon.

- Interprétation

Pour chaque tâche révélée, on calcule son rapport frontal (Rf). On compare ensuite les rapports frontaux obtenus pour chaque tâche de l'échantillon aux rapports frontaux obtenus avec les composés de référence. On peut ainsi déterminer la composition de l'échantillon analysé (Inoue, et al., 2004) (ONU DC, 2013).

❖ *Avantages*

La CCM, peu coûteuse, rapide et sensible fait qu'elle est fréquemment utilisée au sein du milieu festif notamment par Médecins du Monde dans ses missions « Rave » (ONU DC, 2013). Elle s'avère également plus précise qu'une identification par « Testing ». Contrairement à ce dernier, le décret n°2005-347 du 14 avril 2005 n'interdit pas la CCM comme méthode d'analyse sur site. Le temps d'attente des résultats peut être exploité pour dialoguer, échanger et informer les usagers.

❖ *Inconvénients*

Cette technique est plus précise que le « Testing » mais aussi plus longue : il faut compter environ une heure pour obtenir les résultats. La mise en place de la CCM et l'interprétation des résultats nécessite des compétences spécifiques. La présence d'un pharmacien, d'un biologiste ou d'un chimiste est donc nécessaire sur le site.

La CCM reste une identification qualitative qui peut donc nécessiter une confirmation par des méthodes d'analyse plus spécifiques (Houdou, 2004). De plus, la CCM ne permet pas de donner la concentration des produits présents dans l'échantillon, elle n'a donc aucun intérêt sur le plan quantitatif.

(b) Chromatographie en phase gazeuse

❖ *Principe*

L'échantillon à analyser est injecté à l'aide d'une micro-seringue puis l'injecteur vaporise les composés de l'échantillon. Les composés rendus volatils sont entraînés par le gaz vecteur (phase mobile) à travers la colonne (tapissée de la phase stationnaire) chauffée par un four. Ils se séparent en fonction de leur affinité pour la phase stationnaire. Après séparation chromatographique, les composés sont détectés en sortie de colonne par diverses méthodes.

Les détections par ionisation de flamme (FID), par capture d'électrons ou encore par infrarouge peuvent être utilisées mais ne seront pas détaillées dans ce travail. La spectrométrie de masse (MS) constitue la technique de détection la plus employée aujourd'hui et sera donc présentée ci-dessous.

(c) Couplage chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) permet l'identification et le dosage des drogues présentes dans les échantillons. C'est la méthode de référence (Figure 33).

- Principe

Préalablement séparées par chromatographie en phase gazeuse, les molécules de l'échantillon vont être ionisées (chargées). Plusieurs sources d'ionisations sont disponibles : l'ionisation chimique, l'électronébulisation, le bombardement par atomes rapides, etc... Une fois ionisées, elles sont séparées par l'analyseur selon leur rapport masse/charge (m/z) puis un détecteur convertit le courant ionique en courant électrique qui sera ensuite traité

informatiquement. Les résultats se présentent sous la forme d'un spectre de masse (Figure 34).

- Interprétation des spectres de masse

Les spectres ainsi obtenus sont comparés aux milliers de spectres référencés dans différentes bibliothèques de spectre : National Institute of Standards and Technology (NIST ...). Par cette démarche, on peut vérifier la présence de MDMA et rechercher si d'autres composés y sont associés. Une analyse plus approfondie des spectres de masse permet l'identification d'autres composés (Houdou, 2004). La spectrométrie de masse permet également de caractériser la structure chimique des composés étudiés.

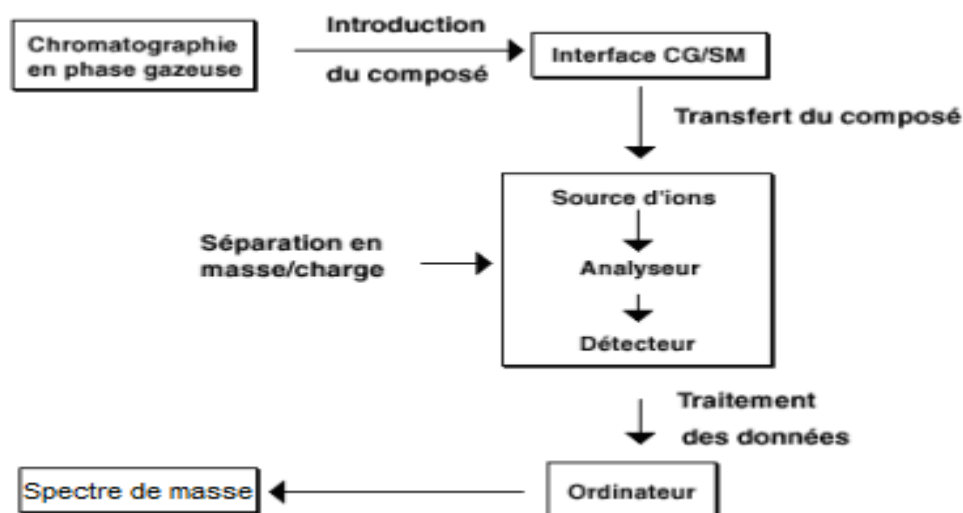


Figure 33: Schéma du couplage GC/MS.

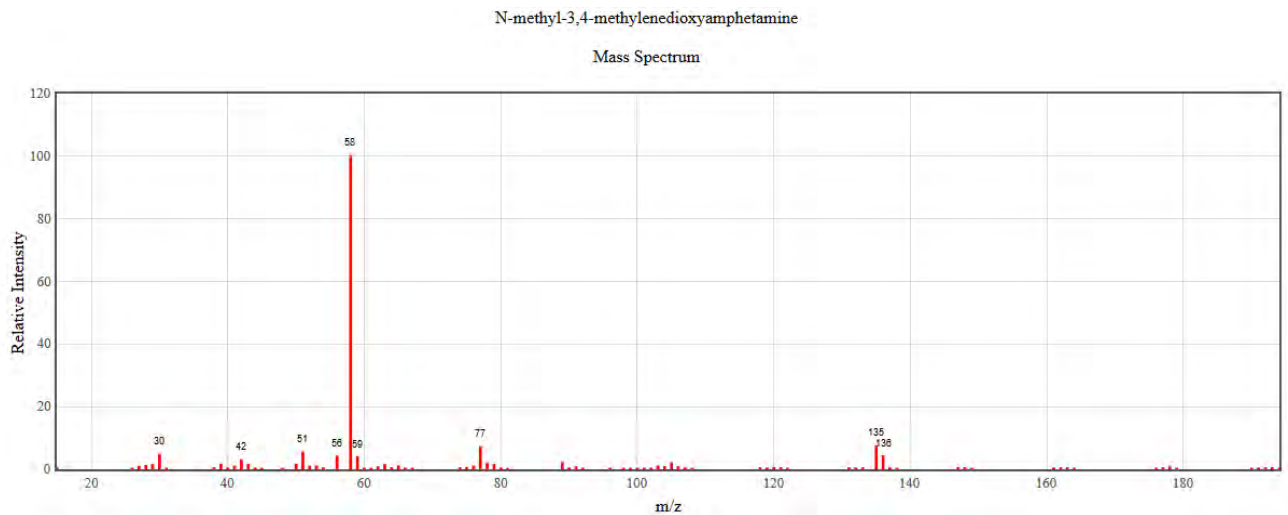


Figure 34: Spectre de masse de la MDMA.

Source :

Le couplage GC/MS permet aussi de quantifier les molécules présentes dans un échantillon de drogues.

- Avantages GC/MS

Le couplage GC/MS constitue la méthode d'analyse de référence la plus précise d'un échantillon à analyser. Cette technique très sensible donne ainsi des résultats très fiables en terme qualitatif (identification des composés) et quantitatif (dosage).

- Inconvénients

Le délai entre l'obtention de l'échantillon sur place et le rendu des résultats analytiques par le laboratoire est trop long pour pouvoir donner un résultat certain rapidement utile aux usagers, en effet il faut compter un mois.

Les appareils nécessaires à la chromatographie gazeuse et à la spectrométrie de masse sont très spécifiques, peu répandus c'est pourquoi les analyses faisant appel à la GC/MS sont donc très onéreuses.

De plus, la manipulation et l'interprétation des résultats (spectres de masse) nécessitent des compétences poussées en chimie faisant appel à des chimistes, pharmaciens ou biologistes.

L'installation d'un couplage GC/MS comme méthode d'analyse n'est donc pas réalisable sur site en milieu festif, les échantillons doivent être envoyés à un laboratoire spécialisé.

La réalisation d'analyse de produits sur site et en dehors constitue un véritable outil de réduction des risques et d'autant plus pour une substance de synthèse comme la MDMA où la composition est incertaine. En plus d'obtenir des informations sur la composition du produit (plus ou moins précises selon la méthode utilisée), l'analyse permet de développer le contact avec des usagers d'ordinaire peu sensibles aux messages de prévention et ainsi de les informer sur la réduction des risques liés à leur usage de MDMA et même de les orienter vers des structures de prise en charge spécifiques.

5. Implication du pharmacien dans le dispositif

Avec la libéralisation de la vente des seringues en pharmacie (en 1987) et la délivrance des traitements de substitution aux opiacés, le pharmacien d'officine constitue un acteur principal de la politique de réduction des risques en France (Jauffret-Roustide & al, 2004), (Morel, Chappard, & Couteron, 2012).

Les missions du pharmacien dans la réduction des risques liés à la consommation de MDMA en milieu festif sont des actions de terrain, donc le pharmacien joue son rôle de professionnel de santé à l'extérieur de l'officine. Il peut également s'impliquer en jouant son rôle de chimiste dans les laboratoires de toxicologie chargés d'analyser les produits récoltés sur le terrain.

a) Analyse des produits

Comme nous l'avons vu précédemment la composition des produits vendus sur le marché noir est incertaine et la consommation peut s'avérer dangereuse pour l'utilisateur. L'analyse des

produits par chromatographie apparaît donc comme un outil de réduction des risques indispensable.

La manipulation des produits, la mise en œuvre d'une chromatographie et l'interprétation des résultats sont autant d'étapes qui requièrent des connaissances particulières dans le domaine de la chimie. Par ses compétences spécifiques et approfondies, le pharmacien a un rôle à jouer dans cette voie en réalisant les analyses de produits sur le terrain ou dans les laboratoires de toxicologie.

b) Délivrance des conseils et des outils de RdR

Par sa présence sur les lieux et par ses connaissances en matière de RdR, le pharmacien peut délivrer des informations et des conseils appropriés pour limiter les risques et les dangers dus à la consommation du produit. Il veillera au bon usage des outils de RdR (« roule ta paille », etc ...).

c) Orientation des usagers

La demande de traitement par les usagers de MDMA pour résoudre leur addiction au produit est très faible, en effet la prise en charge de ces consommateurs dans les CSAPA ne représente que 0,3% du total des prises en charges (OFDT, 2011). L'usage de MDMA est très répandu sur les lieux festifs, c'est dans ces espaces que l'on rencontrera les personnes susceptibles de demander une prise en charge. Le sens du contact, le non-jugement, la confidentialité font partis du bagage du pharmacien, ces qualités sont requises pour permettre l'échange et la communication avec les usagers sur les lieux de fête. Le pharmacien présent sur le terrain et en tant qu'acteur de santé publique doit être en mesure d'orienter ces usagers du milieu festif vers des structures de prise en charge spécifiques (CAARUD, CSAPA).

Les actions de RdR sur les lieux festifs sont assurées par les associations, le pharmacien peut donc intégrer l'une d'entre elle en tant que bénévole afin de pouvoir s'investir en tant que

professionnel de santé dans la RdR. Les CAARUD assurent également des actions de RdR sur les lieux festifs.

CONCLUSION

La MDMA est une drogue de synthèse de la famille des amphétamines, elle est vendue illégalement sous forme de comprimés, poudre, gélules ou cristaux. D'abord consommé en milieu festif autour du mouvement « techno » (rave party, free party) son usage récréatif touche aujourd'hui tous les lieux festifs (bars, discothèques, festivals, etc ...), ce qui fait de la MDMA la deuxième substance illicite la plus consommée après le cannabis. Après une période de pénurie en 2009, la MDMA revient en force sur le marché. Elle se présente sous la forme de poudre, cristaux ou comprimés et ce retour se traduit par des produits hautement concentrés en principe actif.

Les usagers de MDMA recherchent les effets stimulants (diminution de la sensation de fatigue et de faim, euphorie, etc ...), empathogènes (sentiment d'empathie, désinhibition, etc ...) et entactogènes (exacerbation des sens) mais ils ressentiront également des effets secondaires plus ou moins gênants (bouffées de chaleur, transpiration, etc ...).

Comme pour tout usager de substance psychoactive, ils s'exposent à de nombreux risques sanitaires potentiellement mortels. La toxicité de la MDMA entraîne des complications périphériques graves en particulier un syndrome d'hyperthermie, des hépatites, des hyponatrémies mais aussi des complications psychopathologiques et des troubles cognitifs au niveau central. Suite à la prise de MDMA, le consommateur s'expose à des risques infectieux, en particulier aux virus de l'hépatite C, B et du VIH. S'il n'est pas confirmé que la transmission du VHC peut se faire par voie nasale, il est pourtant établi que le sniff (via le partage des pailles) est une pratique à risque de contamination par le VHC. La transmission de ce dernier par voie sexuelle est très faible, cependant de nombreux facteurs favorisant (co-infection VIH, IST, pratiques à risques, etc ...) la contamination sont à prendre en compte. Pour les VHB et VIH, la transmission se fait par voie sexuelle lors des pratiques à risques (oubli du préservatif) induites par la prise du produit. La prise de MDMA se fait majoritairement par voie orale, vient ensuite la voie nasale puis la voie pulmonaire, l'injection existe mais reste très rare en milieu festif. La méthode du parachute et la « chasse aux dragons » constituent

les méthodes d'administration les moins risquées. Le sniff demeure plus dangereux, en effet les micro-coupures et les saignements provoqués par l'usage des pailles sont les portes d'entrée des virus exposant à un risque infectieux. Dans un contexte festif et de polyconsommation de la MDMA avec d'autres produits (alcool, cannabis, médicaments) le risque d'interaction n'est pas négligeable. Une autre complication grave est la dépendance, il a été démontré récemment que cette molécule peut créer une dépendance forte et rapide après seulement quelques prises chez certains consommateurs. Ce phénomène est lié à un découplage entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques mettant en jeu les récepteurs 5-HT_{1A} et α_{2A} -adrénergiques. Ces derniers font l'objet de recherches afin de trouver des molécules capables d'agir à ce niveau et ainsi réduire la dépendance.

En plus de ces complications, on peut citer l'overdose, les problèmes auditifs et les accidents lors de la conduite automobile sous l'emprise de MDMA.

En France, la réduction des risques est, à l'heure actuelle, ordinairement admise par tous. En milieu festif (rave-party, free-party, festival), les actions de réduction des risques ont d'abord été assurées par les associations communautaires et d'auto-support. Depuis la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, la réduction des risques est inscrite dans le code de la santé publique et les actions en milieu festif y sont indiquées. Les actions menées ont pour but d'informer les consommateurs (sur les produits, leurs effets, les risques liés à leur consommation), de réduire les risques liés à l'usage de substances psychoactives (syndrome d'hyperthermie en particulier pour la MDMA), de réduire les risques infectieux liés aux pratiques de consommation des drogues (sniff, partage des pailles, etc ...), de gérer les personnes en difficulté (bad-trip, overdose), d'assurer la réassurance, de favoriser la communication et l'échange dans une démarche de prévention. Pour se faire, les acteurs du milieu festif mettent en place différentes structures : stand, « chill-out », mise à disposition de matériel (« roule ta paille », préservatifs, eau, etc ...) et d'informations (flyers), stand d'analyse de produits sur sites.

La composition d'un produit est inconnue du consommateur et donc de nombreuses substances peuvent être vendues comme « ecstasy » ou « MDMA ». Le manque d'information et de données sur la composition et le dosage d'un comprimé rend sa consommation hasardeuse et risquée pour l'utilisateur. C'est pourquoi l'analyse des produits est primordiale en milieu festif et doit se développer.

Le dispositif national SINTES intervient aussi dans la réduction des risques, il permet de collecter et d'analyser les produits circulants afin de mieux connaître les produits consommés en milieu festif et de donner l'alerte lorsqu'ils sont très fortement dosés ou que leur composition est modifiée.

La mise en place des dispositifs de réduction des risques fait intervenir une équipe pluridisciplinaire (médecins, psychologues, etc, ...). Par la délivrance des traitements de substitution aux opiacés et la délivrance de seringues, le pharmacien d'officine peut s'impliquer dans le dispositif de réduction des risques.

Concernant le milieu festif, le pharmacien a aussi son rôle à jouer ; ses connaissances en chimie (analyse de produits par chromatographie), ses conseils avisés et son sens du contact peuvent être mis au service des dispositifs existant afin de limiter les risques liés à la consommation de substances psychoactives en particulier la très populaire MDMA. Cependant certaines conditions sont nécessaires, le pharmacien n'étant pas formé à la réduction des risques en milieu festif au cours de son cursus, il est indispensable qu'il suive une formation complète et approfondie comme un DU d'addictologie, plusieurs organismes compétents et spécialisés proposent ce genre de service. Le pharmacien devra sortir de son officine pour mener ses actions que ce soit sur le terrain ou dans les laboratoires d'analyse. La réduction des risques en lieux festifs pourrait faire partie des nouvelles missions du pharmacien, il peut également y participer bénévolement.

Si les différents dispositifs existants sont régulièrement mis en place sur les événements de type rave party, free party, festivals et teknivals, ils le sont beaucoup plus rarement dans le milieu commercial (boites de nuit, bars) où la consommation y est pourtant bien présente. Ce phénomène s'explique surtout par la frilosité des gérants de ces établissements à mettre en place des actions de réduction des risques par peur de la fermeture de leur établissement (pour trafic de drogues). Il y a donc une marge de progression énorme dans ce domaine pour ce genre de lieux festifs.

La fête induit des pratiques à risques, en particulier la consommation de MDMA pouvant entraîner des complications graves voire mortelles. Dans ce contexte, la mise en place de dispositifs de réduction des risques est indispensable. Les actions de réduction des risques ont fait leur preuve. Pour éviter totalement les dangers, il ne faut pas consommer de substances

psychoactives mais si ce n'est pas possible il faut les limiter en essayant de suivre les conseils développés dans ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

(182 sources)

Aaron, S., McMahon, J. M., Milano, D., Torres, L., Clatts, M., Tortu, S., Mildvan, D., Simm, M. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2008, 47(7), pp. 931-934.

AFR. Référentiel national des interventions de RdR en milieux festifs. 2012, Pantin . Récupéré sur <http://a-f-r.org/pole-festif-textes-references/referentiel-national-interventions-rdr-en-milieus-festifs>.

Aknine, X. Perturbation du bilan hépatique chez un consommateur d'ecstasy. *Presse Med*, 2004, 33(18), pp. 18-20.

Allain, P. Les médicaments. CdM éditions, 2000. Récupéré sur pharmacorama.com.

Allen, R. P., McCann, U. D., & Ricaurte, G. A. Persistent effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on human sleep. *Sleep*, Septembre 1993, 16(6), pp. 560-564.

Ameri, A. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, Juillet 1999, 58(4), pp. 315-348.

Ames, D., Wirshing, W., & Friedman, R. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome - A possible link ? *JAMA*, 1993, pp. 869-870.

Antoniou, T., & Tseng, A. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *The Annals of Pharmacotherapy*, octobre 2002, 36(10), pp. 1598-1613.

Aoyagi, T., Hayakawa, K., Miyaji, K., Ishikawa, H., & Hata, M. Sildenafil induced priapism. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, Novembre 1999, 40(4), pp. 215-217.

- Aubert, M., Borsarelli, J., & Kozac Ribbens, G. "Hyperthermies malignes". Congrès: "Hyperthermies malignes" (31 Janvier- 1^{er} Février 1992). *Normed Verlag*, 1993, 239 p.
- Bang-Ping, J. Sexual dysfunction in men who abuse illicit drugs: a preliminary report. *The Journal of Sexual Medicine*, Avril 2009, 6(4), pp. 1072-1080.
- Battaglia, G., Brooks, B. P., Kulsakdinun, C., & De Souza, E. B. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymetamphetamine) at various brain recognition sites. *European journal of pharmacology*, Avril 1988, 149(1-2), pp. 159-163.
- Baylen, C., & Rosenberg, H. A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction*, Juillet 2006, 101(7), pp. 933-947.
- Beauverie, P., & Le Vu, S. To test or not to Test? Reconnaissance et analyse des drogues. Tout est question de temps et... de lien. Congrès: To test or not to Test ? Reconnaissance et analyse des drogues. Tout est question de temps et... de lien (28 juin 2004; Paris), Paris: ANIT, 2004, 10 p.
- Beck, F., Guignard, R., & Richard, J. e. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Exploitation des données du baromètre santé 2010 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. *Tendances*, 2011, (76). -6 p.
- Bedi, G., Hyman, D., & de Wit, H. Is ecstasy an "empathogen"? Effects of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological Psychiatry*, Décembre 2010, 68(12), pp. 1134-1140.
- Ben Amar, M. La polyconsommation de psychotropes et les principales interactions pharmacologiques associées. Québec (Province) : Comité permanent de lutte à la toxicomanie, 2004. -184 p.
- Benloucif, S., Keegan, M. J., & Galloway, M. P. Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1993, 265(1), pp. 373-377.
- Benzenhöfer, U., & Passie, T. [The early history of "Ecstasy"]. *Der Nervenarzt*, Janvier 2006, pp. 95-96, 98-99.

- Benzenhöfer, U., & Passie, T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*, 2010, pp. 1355-1361.
- Berger, U. V., Gu, X. F., & Azmitia, E. C. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxyamphetamine, metamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *European journal of pharmacology*, Mai 1992, 215(2-3), pp. 153-160.
- Bernschneider-Reif, S., Oxler, F., & Freudenmann, R. W. The origin of MDMA ("ecstasy")-- separating the facts from the myth. *Die Pharmazie*, Novembre 2006, pp. 966-972.
- Bhattachary, S., & Powell, J. H. Recreational use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) or 'ecstasy': evidence for cognitive impairment. *Psychological Medicine*, Mai 2001, 31(4), pp. 647-658.
- Bodenham, A. R., & Mallick, A. New dimensions in toxicology: Hyperthermic syndrome following amphetamine derivatives. *Intensive Care Medicine*, 1996, 22(7), pp. 622-624.
- Bonkale, W., & Austin, M. 3,4-Methylenedioxyamphetamine induces differential regulation of tryptophan hydroxylase 2 protein and mRNA in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*, Juillet 2008, pp. 270-276.
- Bosch, O. G., Wagner, M., Jessen, F., Kühn, K.-U., Joe, A., Seifritz, E., Maier, W., Biersack, H.-J., Quednow, B. Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in (18)FDG PET of recreational MDMA users. *PloS One*, 2013, 8(4), e61234. doi: 10.1371/journal.pone.0061234.
- Brière, F. N., Fallu, J.-S., Janosz, M., & Pagani, L. S. Prospective associations between meth/amphetamine (speed) and MDMA (ecstasy) use and depressive symptoms in secondary school students. *Journal of Epidemiology and Community Health*, Janvier 2012, 66(11), pp. 990-994.
- Cadet-Taïrou, A., Gandilhon, M., & Lahaie, E. "Phénomènes marquants et émergents en matière de drogues illicites (2010-2011)". OFDT, *Tendances*, Février 2010 (78), 6 p.

- Cadet-Taïrou, A., Gandilhon, M., Lahaie, E., Martinez, M., Sayon, D., & Saïd, S. Marchés, substances, usagers: les tendances récentes (2011-2012). OFDT, *Tendances*, Juillet 2013, (86), 8 p.
- Capela, J., Carmo, H., & Remiao, F. e. Molecular and cellular mechanisms of Ecstasy-Induced neurotoxicity: an overview. *Molecular Neurobiology*, 2009, pp. 210-271.
- CEIP de Grenoble. (2011). *Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMÉS)*. Saint-Denis. Récupéré sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4473fb6edabe70f675f8669550dae93f.pdf
- CEIP de Grenoble. Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMÉS) 2012, Compte rendu de la séance n°6 du 20 mars 2014 de la Commission des stupéfiants et psychotropes, Mai 2014, Saint-Denis.
- Chalumeau, M. Les CAARUD en 2008-Analyse nationale des rapports d'activités ASA-CAARUD. Saint-Denis, OFDT, 2010. - 21 p.
- Che, S., Johnson, M., & Hanson, G. R. Body temperature effect on methylenedioxymethamphetamine-induced acute decrease in tryptophan hydroxylase activity. *European journal of pharmacology*, 1995, 293(4), pp. 447-453.
- Cohen, R. S., & Cocores, J. Neuropsychiatric manifestations following the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA: "Ecstasy"). *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, Mai 1997, 21(4), pp. 727-734.
- Condé, K. Place du pharmacien d'officine dans le dispositif de réduction des risques liés à l'usage de drogues. -95. Th. D : Pharmacie :Toulouse : 2013 ; n° 2013TOU32030.
- Cregg, N., Moriarty, J., & White, M. Ecstasy intoxication - an unusual presentation. *Clinical Intensive Care*, 1996, 7(5), pp. 265-266.
- Crespi, D., Mennini, T., & Gobbi, M. Carrier-dependent and Ca²⁺-dependant 5-HT and dopamine release induced by (+)-amphetamine, 3,4-methylenedioxymetamphetamine, p-chloroamphetamine and (+)-fenfluramine. *British journal of pharmacology*, Aout 1997, 121(8), pp. 1735-1743.

- Croft, R. J., Mackay, A. J., Mills, A. T., & Gruzelier, J. G. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology*, Janvier 2001, 153(3), pp. 373-379.
- Dafters, R., Hoshi, R., & Talbot, A. (2004, May). Contribution of cannabis and MDMA ("ecstasy") to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology*, Mai 2004, 173(3-4), pp. 405-410.
- de la Torre, R., Farré, M., Ortuno, J., Mas, M., Brenneisen, R., Roset, P., . . . Cami, J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49(2), pp. 104-109.
- Demirkiran, M., Jankovic, J., & Dean, J. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, 1996, 19(2), pp. 157-164.
- Di Forti, M., Morrison, P., Butt, A., & Murray, R. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Current Opinion in Psychiatry*, Mai 2007, 20(3), pp. 228-234.
- Doly, S., Valjent, E., & Setola, V. e. Serotonin 5-HT_{2B} receptors are required for 3,4-methylenedioxymetamphetamine-induced hyperlocomotion and 5-HT release in vivo and in vitro. *The journal of neuroscience*, Décembre 2008, pp. 2933-2940.
- Dragunow, M., Logan, B., & Laverty, R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine induces Fos-like proteins in rat basal ganglia: reversal with MK 801. *European journal of pharmacology*, Mars 1991, 206(3), pp. 255-258.
- Egan, C. T., Herrick-Davis, K., Miller, K., & al. Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. *Psychopharmacology*, Avril 1998, 136(4), pp. 409-414.
- EMCDDA. Annual report 2012, The state of the drugs problem european. Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2012. - 99 p.
- Etienne, N. Etude des fonctions cardiovasculaires du récepteur de la sérotonine 5-HT_{2B} et de ses interactions avec les hormones ovariennes et la synthèse de monoxyde d'azote

(NO). -252. Th. D : Aspects moléculaires et cellulaire de la biologie : Strasbourg : 2005 ; n° 2004STR13095.

Fallon, J., Kicman, A., Henry, J., Milligan, P., Cowan, D., & Hutt, A. Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3, 4-methylenedioxyamphetamine (Ecstasy) in humans. *Clinical Chemistry*, Juillet 1999, 45(7), pp. 1058-1069.

Farah, R., & Farah, R. Ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatric Emergency Care*, Septembre 2008, 24(9), pp. 615-617.

Farré, M., Abanades, S., Roset, P., Peiro, A., Torrens, M., O'Mathuna, B., Segura, M., de la Torre, R. Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Décembre 2007, 323(3), pp. 954-962.

Fidler, H., & Dhillon, A. Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine) abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. *Journal of hepatology*, 1996, 25(4), pp. 563-566.

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. *The European journal of neuroscience*, Avril 2000, 12(4), pp. 1385-1390.

Fitzgerald, J. L., & Reid, J. J. Sympathomimetic actions of methylenedioxyamphetamine in rat and rabbit isolated cardiovascular tissues. *The Journal of Pharmacy and pharmacology*, Octobre 1994, 46(10), pp. 826-832.

Freezer, A., Salem, A., & Irvine, R. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and para-methoxyamphetamine on striatal 5-HT when co-administered with moclobemide. *Brain Research*, Avril 2005, 1041(1), pp. 48-55.

Freudenmann, R., Oxler, F., & Bernschneider-Reif, S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*, Septembre 2006, pp. 1241-1245.

- Garcia-Ratés, S., Camarasa, J., Escubedo, E., & Pubill, D. Methamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine interact with central nicotinic receptors and induce their upregulation. *Toxicology and applied pharmacology*, Septembre 2007, 223(3), pp. 195-205.
- Ghosn, J., Deveau, C., Goujard, C., Garrigue, I., Saichi, N., Galimand, J., & Nagy, Z. Increase in hepatitis C virus incidence in HIV-1-infected patients followed up since primary infection. *Sexually Transmitted Infections*, 2006, 82(6), pp. 458-460.
- Ghosn, J., Leruez-Ville, M., & Chaix, M.-L. [Sexual transmission of hepatitis C virus]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*, Aout 2005, 34(14), pp. 1034-1038.
- Girard, G., & Boscher, G. *L'ecstasy, de l'engouement à la "ringardisation" dans Costes, J-M (dir.) Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND*. 2010, Saint-Denis, pp. 97-106.
- Giraudon, I., & Pierre-Yves, B. *Regards sur l'ecstasy et d'autres produits de synthèse en France. Analyse de la base du Système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES) de 1999 à la fin du premier semestre 2002*. 2003, OFDT, Paris, 224 p.
- Gough, B., Ali, S., & Slikker W, J. e. Acute effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, Juillet 1991, 39(3), pp. 619-623.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *Journal of Psychopharmacology*, Mars 2006, 20(2), pp. 188-193.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Hermle, L., Kovar, K. A., & Sass, H. [Entactogenic drugs "ecstasy" (MDMA), "eve" (MDE) and other ring-substituted methamphetamine derivatives. A new class of substances among illegal designer drugs?]. *Der Nervenarzt*, Mai 1996, 67(5), pp. 369-380.
- Green, A., Mehan, A., Elliott, J., O'Shea, E., & Colado, M. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharmacological Reviews*, 2003, 55(3), pp. 463-508.

- Grégoire, M., & Rossé, E. Addictions et dépendances à l'adolescence. *Quelles lectures, quelles réponses ?* Actes du colloque Derpad, 16 et 17 Novembre 2004. Paris : Petite capitale , 2005, pp. 249-257.
- Grundy, R. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Octobre 2002, 11(10), pp.1365-1374.
- Gudelsky, G. A., & Nash, J. F. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymetamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions. *Journal of neurochemistry*, Janvier 1996, 66(1), pp. 243-249.
- 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*, Novembre 1994, 264(3), pp. 325-330.
- Hagino, Y., Takamatsu, Y., & Yamamoto, H. a. Effects of MDMA on Extracellular Dopamine and Serotonin Levels in Mice Lacking Dopamine and/or Serotonin transporters. *Current neuropharmacology*, Mars 2011, 9(1), pp. 91-95.
- Hamida, S., Tracqui, A., de Vasconcelos, A., Szwarc, E., Lazarus, C., Kelche, C., . . . Cassel, J. Ethanol increases the distribution of MDMA to the rat brain: possible implications in the ethanol-induced potentiation of the psychostimulant effects of MDMA. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, Juillet 2009, 12(6), pp. 749-759.
- Hamik, A., & Peroutka, S. 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biological Psychiatry*, 1989, 25(5), pp. 569-575.
- Hampson, A., Grimaldi, M., Axelrod, J., & Wink, D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Juillet 1998, 95(14), pp. 8268-8273.

- Han, D. D., & Gu, H. H. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC pharmacology*, 2006, 6, p. 6.
- Hanson, K. L., & Luciana, M. Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use. *Psychological Medicine*, Février 2004, 34(2), pp. 229-246.
- Hashimoto, K., Tomitaka, S.-I., Narita, N., & al., a. Induction of Fos protein by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in rat brain: regional differences in pharmacological manipulation. *Addiction Biology*, Juillet 1997, 2(3), pp. 317-326.
- Heffernan, T. M., Jarvis, H., Rodgers, J., Scholey, A. B., & Ling, J. Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of Ecstasy. *Human Psychopharmacology*, 16(8), Décembre 2001, pp. 607-612.
- Hekmatpanah, C., & Peroutka, S. 5-hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine-releasing effect of 3,4-methylenedioxymetamphetamine and related agents. *European journal of pharmacology*, Février 1990, 177(1-2), pp. 95-98.
- Helmlin, H., Bracher, K., Bourquin, D., Vonlanthen, D., & Brenneisen, R. Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, Octobre 1996, 20(6), pp. 432-440.
- Henry, J. A., Fallon, J. K., Kicman, A., Hutt, A. J., Cowan, D. A., & Forsling, M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet*, 1998, 351(9118), p. 1784.
- Henry, J., & Hill, I. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet*, Novembre 1998, 352(9142), pp. 1751-1752.
- Hernandez-Lopez, C., Farré, M., Roset, P., Menoyo, E., Pizarro, N., Ortuno, J., . . . de La Torre, R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Janvier 2002, 300(1), pp. 236-244.

- Holland, J. Ecstasy: The Complete Guide: A Comprehensive Look at the Risks and Benefits of MDMA. Inner Traditions / Bear & Co, 2001. -454 p.
- Holley, A., B, S., & BM, K. MDMA regulates serotonin transporter function via a protein kinase C dependent mechanism. *Journal of Addiction & Prevention*, 2013, pp. 5-9.
- Houdou, G. Analyse et usages des substances psychotropes en milieu festif: intérêt du suivi des consommations. -247 p, Th. D : Pharmacie : Caen : 2004 : n° 2004CAEN4041.
- Hughes, P., & Dragunow, M. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacological reviews*, Mars 1995, 47(1), pp. 133-178.
- Hysek, C. M., Simmler, L. D., & Ineichen, M. a. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clinical pharmacology ant therapeutics*, Aout 2011, 90(2), pp. 246-255.
- Hysek, C., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., & Preller, K. H. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, Octobre 2013, 9 (11), pp. 1645-1652.
- Indlekofer, F., Piechatzek, M., Daamen, M., Glasmacher, C., Lieb, R., Pfister, H., . . . Schütz, C. Reduced memory and attention performance in a population-based sample of young adults with a moderate lifetime use of cannabis, ecstasy and alcohol. *Journal of Psychopharmacology*, Juillet 2009, 23(5), pp. 495-509.
- Inoue, H., Iwata, Y. T., Kanamori, T., Miyaguchi, H., Tsujikawa, K., Kuwayama, K., & Tsutsumi, H. Analysis of Benzylpiperazine-like Compounds. *Japanese journal of science and technology for identification*, 2004, 9(2), pp.165-184.
- INSERM. Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Paris, INSERM, Expertise collective, 1997. -190 p.
- INSERM. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Paris, INSERM, Expertise collective, 2010. - 574 p.
- Jauffret-Roustide, M. Les drogues: approche sociologique, économique et politique. Paris : La Documentation française : 2004. - 156 p.

- Johnson, M., Mitros, K., & Stone, D. a. Effect of flunarizine and nimodipine on the decrease in tryptophan hydroxylase activity induced by metamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 1992, 261(2), pp. 586-591.
- Karlsen, S. N., Spigset, O., & Slordal, L. The dark side of ecstasy: neuropsychiatric symptoms after exposure to 3,4-methylenedioxyamphetamine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Janvier 2008, 102(1), pp.15-24.
- Kenerson, K. L., & Lear-Kaul, K. C. Ingestion of drugs by "parachuting": a unique drug delivery technique. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, Juillet 2012, 33(2), pp. 173-175.
- Kimura, S., Umeno, M., Skoda, R., Meyer, U., & Gonzalez, F. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *American Journal of Human Genetics*, 1989, 45(6), pp. 889-904.
- Koch, S., & Galloway, M. MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin. *Journal of Neural Transmission*, 1997, 104(2-3), pp. 135-146.
- Krystal, J. H., Price, L. H., Opsahl, C., Ricaurte, G. A., & Heninger, G. R. Chronic 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 1992, 18(3), pp. 331-341.
- Kuypers, K. P., de la Torre, R., Farre, M., Yubero-Lahoz, S., Dziobek, I., & Van den Bos, W. No evidence that MDMA-induced enhancement of emotional empathy is related to peripheral oxytocin levels or 5-HT1a receptor activation. *PLoS One*, Juin 2014, 9(6), e100719. doi: 10.1371/journal.pone.0100719. eCollection 2014.
- Lahaie, E. Enquête SINTES 2009 sur la composition des produits de synthèse. Saint-Denis, OFDT, 2011. - 47p.
- Lahaie, E., Martinez, M., & Cadet-Taïrou, A. MDMA (poudre et comprimé): composition et aspect. Note SINTES n°2013-03 du 6 novembre 2013. Saint-Denis, OFDT- Dispositif SINTES, 2013. - 8p.

- Landry, Y., & Gies, J.-P. Pharmacologie: Des cibles vers l'indication thérapeutique. - 2^e ed. Dunod, 2009. - 529 p.
- Lanteri, C., Doucet, E. L., Hernandez Vallejo, S. J., Godeheu, G., Bobadilla, A., Salomon, L., . . . Tassin, J.-P. Repeated exposure to MDMA triggers long-term plasticity of noradrenergic and serotonergic neurons. *Molecular Psychiatry*, Juillet 2014, 19(7), pp. 823-833.
- Lavelle, A., Honner, V., & Docherty, J. R. Investigation of the prejunctional alpha2-adrenoceptor mediated actions of MDMA in rat atrium and vas deferens. *British journal of pharmacology*, Novembre 1999, 128(5), pp. 975-980.
- Leonardi, E. T., & Azmitia, E. C. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacology*, Juillet 1994, 10(4), pp. 231-238.
- Liechti, M. E., & Vollenweider, F. X. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 2000, 14(3), pp. 269-274.
- Liechti, M., Baumann, C., Gamma, A., & Vollenweider, F. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, Mai 2000, 22(5), pp. 513-521.
- Liechti, M., Gamma, A., & Vollenweider, F. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology*, Mars 2001, 154(2), pp. 161-168.
- Lizarraga, L. E., Cholanians, A. B., Phan, A. V., Herndon, J. M., Lau, S. S., & Monks, T. J. Vesicular Monoamine Transporter 2 and the Acute and Long-Term Response to 3,4-(±)-Methylenedioxymethamphetamine. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, Novembre 2014, pp. 209-219.

- Logan, A., Stickle, B., O'Keefe, N., & Hewiston, H. Survival following 'Ecstasy' ingestion with a peak temperature of 42 degrees C. *Anaesthesia*, Novembre 1993, 48(11), pp. 1017-1018.
- Mahmud, A., Hennessy, M., & Feely, J. Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. *Journal of Human Hypertension*, Octobre 2001, 15(10), pp. 707-713.
- Maurer, H. On the metabolism and the toxicological analysis of methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography-mass spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, Aout 1996, 18(4), pp. 465-470.
- McCann, U. D., & Ricaurte, G. A. Effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *The Scientific World Journal*, 2007, 7, pp. 231-238.
- McCann, U., & Ricaurte, G. A. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+/-) methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') in recreational users. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Octobre 1991, 11(5), pp. 302-305.
- McGuire, P. K., Cope, H., & Fahy, T. A. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, Septembre 1994, 165(3), pp. 391-395.
- McGuire, P., & Fahy, T. Flashbacks following MDMA. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 1992, p. 276.
- McMahon, J. M., Simm, M., Milano, D., & Clatts, M. Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2004, 3, p. 6.
- Mechan, A. O., Esteban, B., & O'Shea, E. a. The pharmacology of the acute hyperthermic response that follows administration of 3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA, "ecstasy") to rats. *British journal of pharmacology*, Janvier 2002, 135(1), pp. 170-180.

- Milani, R., Parrott, A., Schifano, F., & Turner, J. Pattern of cannabis use in ecstasy polydrug users: moderate cannabis use may compensate for self-rated aggression and somatic symptoms. *Human Psychopharmacology*, Juillet 2005, 20(4), pp. 249-261.
- MILDECA. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Récupéré sur MILDECA: <http://www.drogues.gouv.fr/nc/lexique/mot/flash-back/lettre/f/>
- Ministère des affaires sociales et de l'emploi. (1986, Juillet 9). Arrêté du 9 juillet 1986 portant inscriptions au tableau des substances vénéneuses (section II). *Journal officiel de la République Française*, 9 juillet 1986, p. 9229.
- Mohamed, W., Hamida, S., de Vasconcelos, A., Cassel, J., & Jones, B. Interactions between 3,4-methylenedioxymethamphetamine and ethanol in humans and rodents. *Neuropsychobiology*, 2009, 60(3-4), pp. 188-194.
- Morel, A., Chappard, P., & Couteron, J. L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie. Paris: Dunod, 2012. - 345 p.
- Morgan, M. J. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology*, Janvier 1999, 141(1), pp. 30-36.
- Morley, K., Li, K., Hunt, G., Mallet, P., & McGregor, I. Cannabinoids prevent the acute hyperthermia and partially protect against the 5-HT depleting effects of MDMA ("Ecstasy") in rats. *Neuropharmacology*, Juin 2004, 46(7), pp. 954-965.
- Murthy, B., Wilkes, R., & Roberts, N. Creatine kinase isoform changes following Ecstasy overdose. *Anaesthesia and Intensive Care*, Avril 1997, 25(2), pp. 156-159.
- Nash, J. F., & Brodtkin, J. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxymetamphetamine-induced dopamine release: effect of dopamine uptake inhibitors. *The journal of pharmacology*, Novembre 1991, 259(2), pp. 820-825.
- Nash, J. F., Roth, B. L., Brodtkin, J. D., & al, a. Effect of the R(-) and S(+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidyl inositol turnover in cultured cells expressing 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptors. *Neuroscience letters*, Aout 1994, 177(1-2), pp. 111-115.

- Néfau, T., Martinez, M., & Cadet-Taïrou, A. Circulation possible de comprimés d'ecstasy contenant de la PMMA. Note d'information SINTES-12 Février 2015. Saint-Denis, OFDT-Dispositif SINTES, 2015. - 2p.
- Nichols, d. E. Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*, Février 2004, 101(2), pp. 131-181.
- Oesterheld, J., Armstrong, S., & Cozza, K. Ecstasy: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Psychosomatics*, Janvier-Février 2004, 45(1), pp. 84-87.
- OFDT. Recueil de données RECAP. Données 2011, tableaux statistiques. OFDT, 2011. Récupéré sur <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/recap2011.pdf>
- OFDT. Drogues et addictions: données essentielles. Saint-Denis, OFDT, 2013. - 399 p.
- OFDT. Les CAARUD en 2010 - Analyse des rapports d'activité annuels standardisés ASA-CAARUD. Saint-Denis, OFDT, 2014. - 51 p.
- OEDT. Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. Luxembourg : Office des publications de l'Union européenne, OEDT, 2013. - 74 p.
- O'Loinsigh, E., Boland, G., & Kelly, J. a. Behavioural, hyperthermic and neurotoxic effects of 3,4-methylenedioxymetamphetamine analogues in the Wistar rat. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, Avril 2001, 25(3), pp. 621-638.
- OMS. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, 1992. Consulté le 30.12.14, sur WHO: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37958>
- ONU DC. Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse des pipérazines contenues dans les substances saisies. Vienne : Office des Nations Unies, ONU DC, 2013. - 59 p.
- Ortuno, J., Pizarro, N., Farré, M., Mas, M., Segura, J., Cami, J., . . . de la Torre, R. Quantification of 3,4-methylenedioxymetamphetamine and its metabolites in plasma and urine by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*, Février 1999, 723(1-2), pp. 221-232.

- Parr, M. J., Low, H. M., & Botterill, P. Hyponatraemia and death after "ecstasy" ingestion. *The medical journal of Australia*, 1997, 166(3), pp. 136-137.
- Parrott, A. C., Lees, A., Garnham, N. J., Jones, M., & Wesnes, K. Cognitive performance in recreational users of MDMA of "ecstasy": evidence for memory deficits. *Journal of Psychopharmacology*, 1998, 12(1), pp. 79-83.
- Parrott, A., Gouzoulis-Meyfrank, E., Rodgers, J., & Solowij, N. Ecstasy/MDMA and cannabis: the complexities of their interactive neuropsychobiological effects. *Journal of Psychopharmacology*, Décembre 2004, 18(4), pp. 572-575.
- Parrott, A., Milani, R., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. *Journal of Neural Transmission*, 2007, 114(8), pp. 959-968.
- Partilla, J. S., Dempsey, A. G., & Nagpal, A. S. Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, Octobre 2006, 319(1), pp. 237-256.
- Puerta, E., Barros-Minones, L., Hervias, I., Gomez-Rodriguez, V., Orejana, L., Pizarro, N., . . . Aguirre, N. Long-lasting neuroprotective effect of sildenafil against 3,4-methylenedioxyamphetamine- induced 5-hydroxytryptamine deficits in the rat brain. *Journal of Neuroscience Research*, Février 2012, 90(2), pp. 518-528.
- Reynaud-Maurupt, C. Les pratiques et les opinions liées aux usages des substances psychoactives dans l'espace festif "musiques électroniques" . Saint-Denis, OFDT, 2007, 141 p.
- Riegert, C., Wedekind, F., Hamida, S., Rutz, S., Rothmaier, A., Jones, B., . . . Jackisch, R. The preferential release shifted to dopamine, raising the possibility that administration of EtOH may increase the reward effect of MDMA. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, Septembre 2008, 11(6), pp. 743-763.
- Rodgers, J. Cognitive performance amongst recreational users of "ecstasy". *Psychopharmacology*, Juillet 2000, 151(1), pp. 19-24.

- Rogers, G., Elston, J., Garside, R., Roome, C., Taylor, R., Younger, P., & Zawada, A. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technology Assessment*, Janvier 2009, 13(6), pp. iii-iv, ix-xii, 1-315.
- Rothman, R., Baumann, M., & Dersch, C. a. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*, Janvier 2001, 39(1), pp. 32-41.
- Sadzot, B., Baraban, J. M., Glennon, R. A., & al., &. Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT₂ receptors: implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology*, 1989, 98(4), pp. 495-499.
- Sastre, C., Chèze, M., Baillif-Couniou, V., Deveaux, M., Pépin, G., Leonetti, G., & Pélissier-Alicot, A. Amnésie antérograde consécutive à l'absorption de MDMA et d'alcool : à propos d'un cas. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2012, 24(1), pp. 23-27.
- Scheinmann, R., Hagan, H., Lelutiu-Weinberger, C., Stern, R., Des Jarlais, D. C., Flom, P. L., & Strauss, S. Non-injection drug use and Hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, Juin 2007, 89(1), pp. 1-12.
- Schmidt, C. J., & Taylor, V. L. Depression of the rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymetamphetamine. *Biochemical pharmacology*, 1987, 36(23), pp. 4095-4102.
- Schmidt, C. J., & Taylor, V. L. Direct central effects of acute methylenedioxymethamphetamine on serotonergic neurons. *European journal of pharmacology*, Octobre 1988, 156(1), pp. 121-131.
- Schmidt, C., & Taylor, V. Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymetamphetamine. *Biochemical Pharmacology*, 1987, pp. 4095-4102.
- Schmidt, C., Levin, J., & Lovenberg, W. In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymetamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. *Biochemical pharmacology*, Mars 1987, 36(5), pp. 747-755.

- Schulz, S. MDMA & cannabis: a mini-review of cognitive, behavioral, and neurobiological effects of co-consumption. *Current Drug Abuse Reviews*, Juin 2011, 4(2), pp. 81-86.
- Segura, M., Ortuno, J., Farré, M., McLure, J., Pujadas, M., Pizarro, N., . . . de La Torre, R. 3,4-Dihydroxymethamphetamine (HHMA). A major in vivo 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) metabolite in humans. *Chemical Research in Toxicology*, Septembre 2001, 14(9), pp. 1203-1208.
- Shankaran, M., & Gudelsky, G. A. Effect of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, Décembre 1998, 61(4), pp. 361-366.
- Shulgin, A. T. The background and chemistry of MDMA. *Journal of psychoactive drugs*, 1986, pp.291-304.
- Silins, E., Copeland, J., & Dillon, P. Patterns and harms of pharmaceutical drug use among ecstasy users in Australia. *Adicciones*, 2009, 21(4), pp. 347-362.
- Spatt, J., Glawar, B., & Mamoli, B. A pure amnesic syndrome after MDMA ("ecstasy") ingestion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1997, 62(4), pp. 418-419.
- Spilka, S., Le Nezet, O., & Tovar, M. Les drogues à 17 ans: premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. OFDT, *Tendances*, 2012,(79). -4 p.
- Stanley, N., Salem, A., & Irvine, R. The effects of co-administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy") or para-methoxyamphetamine and moclobemide at elevated ambient temperatures on striatal 5-HT, body temperature and behavior in rats. *Neuroscience*, Avril 2007, 146(1), pp. 321-329.
- Stephenson, C. P., Hunt, G. E., Topples, A. N., & McGregor, I. S. The distribution of 3,4-methylenedioxyamphetamine "Ecstasy"-induced c-fos expression in rat brain. *Neuroscience*, 1999, 92(3), pp. 1011-1023.
- Stone, D. M., Merchant, K. M., & Hanson, G. R. Immediate and long-term effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on serotonin pathways in brain of rat. *Neuropharmacology*, Décembre 1987, 26(12), pp. 1677-1683.

- Swist, M., Wilamowski, J., & Parczewski, A. Basic and neutral route specific impurities in MDMA prepared by different synthesis methods. Comparison of impurity profiles. *Forensic Science International*, Décembre 2005, 155(2-3), pp. 100-111.
- Tao, R., Shokry, I. M., Callanan, J. J., Adams, H. D., & Ma, Z. Mechanisms and environmental factors that underlying the intensification of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy)-induced serotonin syndrome in rats. *Psychopharmacology*, Octobre 2014, pp. 1245-1260.
- Taurah, L., Chandler, C., & Sanders, G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacology*, Février 2014, 231(4), pp. 737-751.
- Tortu, S., McMahon, J. M., Pouget, E. R., & Hamid, R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Substance Use & Misuse*, Janvier 2004, 39(2), pp. 211-224.
- Traub, S. J., Hoffman, R. S., & Nelson, L. S. The "ecstasy" hangover: Hyponatremia due to 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 2002, 79(4), pp. 549-555.
- Uosukainen, H., Tacke, U., & Winstock, A. R. Self-reported prevalence of dependence of MDMA compared to cocaine, mephedrone and ketamine among a sample of recreational poly-drug users. *The International Journal on Drug Policy*, Juillet 2014, 26(1), pp. 78-83.
- Valtier, S., Phelix, C., & Cody, J. Analysis of MDMA and its metabolites in urine and plasma following a neurotoxic dose of MDMA. *Journal of Analytical Toxicology*, Avril 2007, 31(3), pp. 138-143.
- Valverde, O., & Rodriguez-Arias, M. Modulation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects by endocannabinoid system. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, 19(40), pp. 7081-7091.
- Van den Berg, C. H., Van de Laar, T. J., Kok, A., Zuure, F. R., Coutinho, R. A., & Prins, M. Never injected, but hepatitis C virus-infected: a study among self-declared never-injecting

- drug users from the Amsterdam Cohort Studies. *Journal of Viral Hepatitis*, 2009, 16(8), pp. 568-577.
- Verebey, K., Alrazi, J., & Jaffe, J. The complications of 'ecstasy' (MDMA). *JAMA*, Mars 1988, 259(11), pp. 1649-1650.
- Verkes, R. J., Gijsman, H., Pieters, M. S., Schoemaker, R. C., de Visser, S., Kuijpers, M., . . . de Bruin, D. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology*, Janvier 2001, 153(2), pp. 196-202.
- Vuori, E., Henry, J., Ojanperä, I., Nieminen, R., Savolainen, T., Wahlsten, P., & Jääntti, M. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and mocllobemide. *Addiction (Abingdon, England)*, Mars 2003, 98(3), pp. 365-368.
- Wagner, D., Becker, B., Koester, P., & Gouzoulis-Mayfrank, E. D. A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users. *Addiction*, Janvier 2013, 108(1), pp. 136-145.
- Winstock, A. R., & Ramsey, J. Ecstasy pill testing: harm minimization gone too far? *Addiction*, Aout 2001, 96(8), pp. 1139-1148.

ANNEXES

Annexe 1: Brevet de la MDMA déposé par MERCK	168
Annexe 2: Critères de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV). Source : http://www.has-sante.fr	170

Merck 1914



KAISERLICHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

- № 274350 -

KLASSE 12 *g*. GRUPPE 33/10.

VEREINIGTES DEUTSCHES REICH

FRIEDRICH E. MERCK IN DARMSTADT.

Verfahren zur Darstellung von Alkyloxyaryloxy-, Dialkyloxyaryloxy- und Alkyloxyaryloxyacetat-
präparaten bzw. deren am Stickstoff substituierten Derivates.

Patentiert im Deutschen Reich vom 24. Dezember 1912 ab.

In der Literatur ist die Anlagerung von Aryloxy- und

$R \cdot C_6H_5 \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5$

 $R \cdot C_6H_5 \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5$

$\left(\text{z. B. } -C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_6H_5 \text{ oder } -C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_6H_5 \right)$

In der Literatur ist die Anlagerung von Bromwasserstoff an diese Doppelbindungen nicht als eine durchgeführte Reaktion beschrieben worden. Es wurde vielmehr die ungewohnte Beobachtung gemacht, daß Nitrogenwasserstoff unter geeigneten Bedingungen sich an die erwähnten ungesättigten Verbindungen unter Bildung der bisher unbekanntlichen Alkyloxy-, Dialkyloxy- oder Alkyloxyaryloxyacetatpräparate anlagert, ohne daß die von vornherein zu bestimmende Anlagerung der Alkyloxygruppe erfolgt.

Die Anlagerung von Nitrogenwasserstoff erfolgt dabei so, daß das Halogen an das dem Benzolring nächst stehende Kohlenstoffatom tritt. Die Derivate des Alkyloxyacetats z. B. Nitroxyacetat, Nitroxyacetat, Nitroxyacetat sind in 1-Stellung substituente primäre Isopropylacetate:

$$\begin{array}{c}
 R \cdot C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5 \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5 \cdot N \cdot O \cdot C_6H_5 \\
 | \\
 H
 \end{array}$$

Die Abbildungen des Propoxyacetats, z. B. Anethol, lauten, während Nitrogenwasserstoff unter Bildung von substituiertem Aryloxy-*n*-Propoxyacetat:

$$C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5 \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5 \cdot N \cdot O \cdot C_6H_5 \\
 = C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5 \cdot N \cdot O \cdot C_6H_5$$

Die erwähnten Nitrogenwasserstoff-
compounds sind schwer, schwach gelöst
in Öl. Sie sind verhältnismäßig unbeständig
und lassen sich, selbst im Vakuum, nicht
einfach destillieren. Trotzdem lassen sie sich
wie gewöhnlich mit Ammoniak und
anderen aliphatischen Aminen umsetzen, wobei
die entsprechenden Alkyloxy-, Dialkyloxy-
oder Alkyloxyaryloxyacetate bzw. deren
N-Substituierten entstehen.

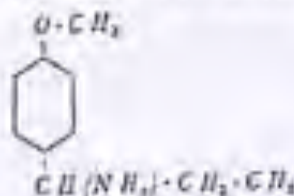
Dieses Verhalten war um so weniger zu
erwarten, als die Größe zeigt, daß durch An-
lagerung von Nitrogenwasserstoff an-
schließend die für gewöhnlich festhalten-
den Nitroxyacetate zurückgebildet
werden würden. Tatsächlich verhalten die

Reaktion nachfolgend in der letzten Richtung, das ist aber für das Endprodukt ohne Belang, da die zurückgewonnenen Ausgangsmasse stets wieder in die Reaktion zurückgeführt werden können. Die durch die Umsetzung mit Ammoniak oder monosubstituierten Ammoniakeln erhältlichen Alkyloxy-, Diäthoxy- und Alkylendioxypropylaminopropine sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen.

Beispiele

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

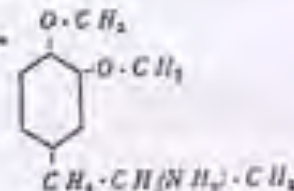
Das *o*-*p*-Methoxyphenyl-*n*-propylamin



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

Das saure Salz schmilzt bei 117°.

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

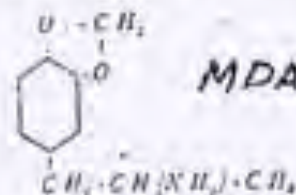


ist ein farbloses Öl vom Sdp. 131 bis 132° unter 5,5 mm Druck. Das saure Salz schmilzt bei 150 bis 152°.

3. 150 g Safrol werden langsam und unter Einkühlung 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 extrahiert, diese Lösung nachher mit verdünnter Sodälauge und Wasser geschüttelt und mit Chloroform getrocknet. Nach dem Verdampfen des Chloroforms unter vermindertem Druck bleibt das Monobromdihydrosafrol zusammen mit etwa Safrol zurück.

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

moniaks mehrere Stunden auf 120° erhitzt und die entstandene Base

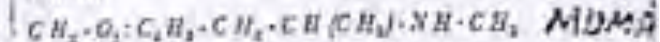


auf bekannte Weise gewonnen.

Die Verbindung stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die unter 10 mm Druck bei 153° siedet; sie bildet ein gut und leicht kristallisierendes saures Salz.

Das saure Salz löst weiße Nadeln vom F. 183 bis 185°.

4. 50 g des nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode gewonnenen rohen Bromdihydrosafrols werden mit der fünffachen Menge starker alkoholischer Methylaminlösung 2 Stunden auf 130° erhitzt. Nach dem Entfernen der Hauptmenge des Methylamins wird der Rückstand auf bekannte Weise aufgearbeitet. Die neue sekundäre Base von der Formel:



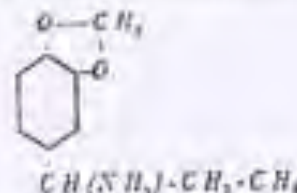
löst ein farbloses Öl, das unter 20 mm Druck bei 153° siedet.

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

5. 50 g Isoafrol werden in 100 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eis eingetragener und mehrere Stunden geschüttelt. Die Aufarbeitung geschieht, wie im Beispiel 3 angegeben.

Der so erhaltene rohe Bromkörper wird mit der vier- bis fünffachen Menge gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung 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 *o*-3,4-Methylenedioxyphenyl-*n*-propylamin



stift unter einem Druck von 12 mm bei 145°

Das saure Salz schmilzt bei 200 bis 202°.

Annexe 2: Critères de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV). Source : <http://www.has-sante.fr>.

- Critères de dépendance du DSM-IV

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu ;
2. incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter ;
3. apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage ;
4. existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant ;
5. beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets ;
6. réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance ;
7. persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

MDMA : REDUCTION DES RISQUES EN MILIEU FESTIF

RESUME en français

La MDMA est une drogue de synthèse qui s'est imposée au début des années 90 comme la drogue de la fête en particulier dans les soirées autour du mouvement techno. Après une période de pénurie en 2009, la MDMA revient aujourd'hui sur le marché français et à des concentrations bien supérieures à celles rencontrées dans les années 2000. Les usagers de MDMA s'exposent à de nombreux risques. La politique de réduction des risques en milieu festif a vu le jour grâce aux associations d'auto-support par la mise à disposition d'informations et la distribution de matériel de réduction des risques notamment. Depuis 2004, les interventions en milieux festifs sont inscrites dans le code de la santé publique et s'exportent doucement dans les milieux commerciaux : clubs, bars, soirées étudiantes. La délivrance d'informations, de conseils, l'analyse de produits ou encore la réassurance et l'écoute font parties des missions des intervenants. Ces derniers constituent une équipe pluridisciplinaire dans laquelle le pharmacien peut s'intégrer.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : MDMA/ Ecstasy – Réduction des Risques – Prévention – Conseils – Milieu festif – Analyse des produits – Pharmacien

UFR – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35, Chemin des Maraîchers – 31400 Toulouse - France

Directeur de thèse : Mme Claude Philibert