

## 5

## Effets neurotoxiques chez l'homme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* 26 cas répertoriés.

## Hypothèses physiopathologiques

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

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

L'hypothèse sérotoninergique est généralement privilégiée. On sait en effet que la MDMA active la libération de la sérotonine stockée dans les vésicules présynaptiques et inhibe sa recapture, entraînant une augmentation de la concentration de sérotonine dans la fente synaptique. Chez l'animal, cet effet apparaît dans les minutes qui suivent l'administration de la MDMA, et est maximal en 1 à 3 heures (White et coll., 1996). Comme le syndrome sérotoninergique, le syndrome d'intoxication à la MDMA pourrait ainsi être lié à l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub> (Lane et Baldwin, 1997). Deux cas de syndrome sérotoninergique authentiques liés à l'utilisation de la MDMA associée à un inhibiteur de la monoamine oxydase (phénelzine) ont été publiés (Smilkstein et coll., 1987 ; Kaskey, 1992). Certains auteurs avancent l'hypothèse que l'utilisation fréquente de « *smart drinks* », boissons riches en acides aminés (en particulier en tryptophane), durant les « *rave parties* », pourrait favoriser la survenue du syndrome d'intoxication à la MDMA (Friedman, 1993). Par ailleurs, certaines études suggèrent l'existence d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique dans le syndrome malin des neuroleptiques (Tollefson et Garvey, 1984 ; Nisijima et Ishiguro, 1990).

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

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

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

## Complications neurologiques

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

### Infarctus cérébral

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

### Thrombose du sinus veineux cérébral

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

### Hémorragie cérébrale

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

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

### **Vascularite cérébrale**

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

### **Imputabilité de l'ecstasy**

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

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

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

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

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

### **Hypothèses physiopathologiques**

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

### **Complications psychopathologiques**

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

### **Troubles du sommeil**

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

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

### Troubles psychotiques

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

### Flash-backs

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



## Attaques de panique

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

## Dépression

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

## Troubles de la personnalité

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

### **Imputabilité de l'ecstasy**

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

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

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

### **Hypothèses physiopathologiques**

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

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

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

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

EPELBAUM J. *Neuropeptides et neuromédiateurs* (2<sup>e</sup> ed). Paris, Ed. INSERM, 1995

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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