

# 6

## Complications à expression périphérique chez l'homme

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

### Méthodologie de l'analyse

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

### Imputabilité

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

### ***Critères chronologiques***

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

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

### ***Critères sémiologiques (clinique et paraclinique)***

La sémiologie est appréciée en :

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

### ***Critères analytiques***

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

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

### ***Calcul de l'imputabilité***

Quand les scores obtenus varient :

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

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

### **Gravité**

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

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

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

### Observations analysées

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

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

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

### Syndrome d'hyperthermie, rhabdomyolyse (SHR)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I/G : imputabilité/gravité.

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

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

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

### Analyses toxicologiques

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

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

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

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

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

## Etude clinique

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

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

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

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

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

## Signes neurologiques

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

Les autres signes sont variables et sont à prédominance neuropsychiatriques :

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

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

### ***Hyperthermie***

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

### ***Rhabdomyolyse***

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

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

### ***Autres manifestations***

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

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

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

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

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

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

### ***Différentes formes cliniques***

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

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

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

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

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

## Physiopathologie

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

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

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

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

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

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

## Hépatites

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

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

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

## Imputabilité - Gravité

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

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

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

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

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

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

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

### Contexte de l'intoxication

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

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

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

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

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

### **Etude clinique**

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

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

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

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

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

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

### **Physiopathologie**

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

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

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

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

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

## Hyponatrémies

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

## Etude clinique

Les signes de début peuvent se manifester par :

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

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

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

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

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

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

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

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

## Physiopathologie

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

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

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

## Manifestations cardiaques

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

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

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

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

## Autres manifestations périphériques

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

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

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

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

## Intoxications aiguës

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

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

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

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

## Produits associés à la MDMA

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

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

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

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

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

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

Les signes de début sont insidieux, marqués par l'apparition progressive d'un ictère. Il s'agit d'une hépatite mixte ou franchement cytolytique qui peut évoluer rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire. La survenue d'une encéphalopathie peut nécessiter la mise en œuvre d'une greffe hépatique.

Le mécanisme d'installation de ces hépatites n'est pas élucidé. L'aspect histologique incite à évoquer une réaction immunologique et justifie l'utilisation d'une corticothérapie. D'autre part, certains auteurs suspectent l'existence d'une population à risque présentant un déficit en cytochrome P450 II D6 qui atteint 5 à 10 % des caucasiens. Ce déficit pourrait favoriser la formation de métabolites toxiques. La proportion plus importante de femmes incite à rechercher des facteurs particuliers associés.

Quelques cas d'hyponatrémie grave avec encéphalopathie métabolique ont été rapportés, soit lors de la première prise de MDMA, soit alors que les prises antérieures avaient été bien tolérées. Ces manifestations nerveuses centrales, de constitution progressive, peuvent être confondues avec un état de sommeil et faire retarder la prise en charge médicale. Il est vraisemblable qu'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique hypophysaire en soit la cause et soit décompensée et aggravée par la prise de boissons abondante, préconisée pour lutter contre la déshydratation et favorisée par un comportement compulsif sous MDMA. Cette atteinte centrale peut avoir une évolution mortelle.

Des troubles du rythme cardiaque sont favorisés par les effets chronotropes de la MDMA, par les troubles métaboliques et respiratoires présents dans le syndrome d'hyperthermie et par l'état antérieur du sujet. Récemment, la possibilité d'un effet prolongé de la MDMA sur le muscle cardiaque a été évoquée. Il est donc recommandé d'assurer un monitoring cardiaque permanent devant toute pathologie liée à la MDMA.

Les autres produits de substitution de la MDMA, adu'térants, produits consommés en association et nouvelles « ecstasy » ne sont pas connus pour provoquer aucune des manifestations cliniques les plus graves décrites avec la MDMA.

Il est important de rappeler les conduites à tenir avant l'hospitalisation dans le cas de manifestations graves d'intoxication par la MDMA :

- un volume trop important de boissons peut favoriser la survenue d'une encéphalopathie métabolique ;
- un état de léthargie difficile à réveiller ne doit pas être confondu avec un simple sommeil, cause de retard des soins ;
- une ambiance rafraîchie, à l'abri des sollicitations neurosensorielles (bruit, lumières...) et de la chaleur, peut éviter partiellement certaines décompensations. Dans les cas graves d'hyperthermie, seule une prise en charge médicale en service de réanimation pourra éviter l'évolution mortelle et mettre en place les mesures thérapeutiques d'urgence.

Au cours de l'hospitalisation, il est nécessaire de réaliser le suivi analytique des dérivés de la dioxyméthylène amphétamine et de rechercher toute autre substance grâce à des méthodes analytiques fiables.

## BIBLIOGRAPHIE

ALBERTSON TE, WALBY WF, DERLET RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995, **108** : 1140-1149

AMES D, WIRSHING WC. Ecstasy, the serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome-a possible link ? *JAMA* 1993, **269** : 869-870

AUBERT M, BORSARELLI J, KOZAK RIBBENS G. Congrès « Hyperthermies malignes ». Groupe d'étude et de recherche de Marseille sur l'Hyperthermie Maligne. Ed Normed Verlag, 1993

BAKIR AA, DUNEA G. Drugs of abuse and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996, **5** : 122-126

BARRETT PJ, TAYLOR GT. « Ecstasy » ingestion : A case report of severe complications. *J R Soc Med* 1993, **86** : 233-234

BARRETT PJ. Ecstasy' misuse - Overdose or normal dose ? *Anaesthesia* 1993, **48** : 83

BARRETT PJ. Ecstasy and Dantrolène. *Br Med J* 1992, **305** : 1225

BEDFORD RUSSELL AR, SCHWARTZ RH, DAWLING S. Accidental ingestion of « Ecstasy » (3,4-methylenedioxymethylamphetamine). *Arch Dis Child* 1992, **67** : 1114-1115

BEGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985, **40** : 115-118

BODENHAM AR, MALLICK A. New dimensions in toxicology : Hyperthermic syndrome following amphetamine derivatives. *Int Care Med* 1996, **22** : 622-624

BOX SA, PRESCOTT LF, FREESTONE S. Hyponatraemia at a rave. *Postgrad Med J* 1997, **73** : 53-54

BRAUER RB, HEIDECKE CD, NATHRATH W, BECKURTS KTE, VORWALD P et coll. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transplant International* 1997, **10** : 229-233

BROWN C, OSTERLOH J. Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA (« Ecstasy »). *JAMA* 1987, **258** : 780-781

BRUST JC. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke* 1993, **24** : 1129-1133

BRYDEN AA, ROTHWELL PJN, O'REILLY PH. Urinary retention with misuse of « ecstasy ». *Br Med J* 1995, **310** : 504

CADIER MA, CLARKE JA. Ecstasy and Whizz at a rave resulting in a major burn plus complications. *Burns* 1993, **19** : 239-240

CAMPKIN NJ, DAVIES UM. Treatment of « ecstasy » overdose with Dantrolène. *Anaesthesia* 1993, **48** : 82-83

CAMPKIN NTA, DAVIES UM. Another death from Ecstasy. *J R Soc Med* 1992, **85** : 61

CHADWICK IS, CURRY PD, LINSLEY A, FREEMONT AJ, DORAN B. Ecstasy, 3-4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med* 1991, **84** : 371

CHENARD-NEU MP, BOUDJEMA K, BERNUAU J et coll. Auxiliary Liver Transplantation : Regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure - a multicenter European study. *Hepatology* 1996, **23** : 1119-1127

COHEN RS. Subjective reports on the effects of the MDMA (« Ecstasy ») experience in Humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1995, **19** : 1137-1145

CONNOR TJ, MCNAMARA MG, FINN D, CURRID A, O'MALLEY M, REDMOND AM, KELLY JP, LEONARD BE. Acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) administration produces a rapid and sustained suppression of immune function in the rat. *Immunopharmacology* 1998, **38** : 253-260

COOK TM. Cerebral oedema after MDMA (« ecstasy ») and unrestricted water intake. Values for plasma osmolality may have be wrong. *Br Med J* 1996, **313** : 689

COOPER AJ, EGGLESTON CV. Accidental ingestion of ecstasy by a toddler - unusual cause for convulsion in a febrile child. *J Accid Emerg Med* 1997, **14** : 183-184

COORE JR. A fatal trip with ecstasy: A case of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine/3,4-methylenedioxyamphetamine toxicity. *J R Soc Med* 1996, **89** : 51P-52P

COX DE, WILLIAMS KR. « ADAM » or « EVE » ? - A toxicological conundrum. *Forensic Sci Int* 1996, **77** : 101-108

CREGG N, MORIARTY J, WHITE M. Ecstasy intoxication - An unusual presentation. *Clin Intensive Care* 1996, **7** : 265-266

DAR KJ, MCBRIEN ME. MDMA induced hyperthermia : Report of a fatality and review of current therapy. *Int Care Med* 1996, **22** : 995-996

DAVISON D, PARROT AC. Ecstasy (MDMA) in Recreational users : Self-reported Psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacology* 1997, **12** : 221-226

DE MAN RA, WILSON JH, TJEN HS. Acute liver failure caused by methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy »). *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993, **137** : 727-729

DE MEESTER A, THYS F, JACQUES JM, CHAUDRON JM. Symptomatic non-sustained ventricular tachycardia after one « Ecstasy » tablet ingestion. *Clinical Intensive Care* 1994, **5** : 311-312

DELTENRE P, HENRION J, JACQUES JM, SCHAPIRA M, GHILAIN JM et coll. Toxic hepatitis due to ecstasy abuse : A case report. *Acta Gastroenterol Belg* 1994, **57** : 341-345

DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J, DEAN JM. Ecstasy intoxication : an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharm* 1996, **19** : 157-164

DE SILVA RN, HARRIES DP. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 310

DINSE H. Ecstasy (MDMA) intoxication. An overview. *Anaesthetist* 1997, **46** : 697-703

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

- DRAKE WM, BROADHURST PA. QT-interval prolongation with ecstasy. *S Afr Med J* 1996, **86** : 180-181
- DUXBURY AJ. Ecstasy-dental implications. *Br Dent J* 1993, **175** : 38
- DYKHUIZEN RS, BRUNT PW, ATKINSON P, SIMPSON JG, SMITH CC. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995, **36** : 939-941
- ELLIS AJ, WENDON JA, PORTMANN B, WILLIAMS R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996, **38** : 454-458
- EVANS R, MCCABE M. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of « Ecstasy » ? A response. *J Accid Emerg Med* 1995, **12** : 232
- FAHAL IH, SALLOMI DF, YAQOOB M, BELL GM. Acute renal failure after ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 29
- FELGATE HE, FELGATE PD, JAMES RA, SIMS DN, VOZZO DC. Recent paramethoxyamphetamine deaths. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 169-172
- FIDLER H, DHILLON A, GERTNER D, BURROUGHS A. Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine) abuse : A recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. *J Hepatol* 1996, **25** : 563-566
- FINCH E, SELL L, ARNOLD D. Cerebral oedema after MDMA (« ecstasy ») and unrestricted water intake. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. Letter *Br Med J* 1996, **313** : 690
- FINESCHI V, MASTI A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA : A case report. *Int J Legal Med* 1996, **108** : 272-275
- FONTANA RJ. Acute liver failure. *Current Opinion in Gastroenterology* 1997, **13** : 271-279
- FORREST AR, GALLOWAY JH, MARSH ID, STRACHAN GA, CLARK JC. A fatal overdose with 3,4-methylenedioxyamphetamine derivatives. *Forensic Sci Int* 1994, **64** : 57-59
- GALLOWAY G, SHULGIN AT, KORNFELD H, FREDERICK SL. Amphetamine, not MDMA, is associated with intracranial haemorrhage. *J Accid Emerg Med* 1995, **12** : 231-232
- GLEDHILL JA, MOORE DF, BELL D, HENRY JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1036-1037
- GORARD DA, DAVIES SE, CLARK ML. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 5
- GOUZOULIS E, VON BARDELEBEN U, RUPP A, KOVAR K-A, HERMLE L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1993, **8** : 187-193
- GREER G, TOLBERT R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 319-327
- HALL AP, LYBURN ID, SPEARS FD, RILEY B. An unusual case of Ecstasy poisoning. *Int Care Med* 1996, **22** : 670-671
- 126 HALL AP. Dantrolene and « ecstasy ». *Med J Aust* 1997, **167** : 506-507

- HALL AP. Hyponatraemia, water intoxication and « ecstasy ». *Intensive Care Med* 1997, **23** : 1289
- HALL AP. « Ecstasy » and the anaesthetist [editorial. *Br J Anaesth* 1997, **79** : 697-698
- HARDERN R, TEHAN B. Ecstasy toxicity. *J Accid Emerg Med* 1995, **12** : 74
- HARRIES D, de SILVA R. « Ecstasy » and intracerebral haemorrhage. *Scott Med J* 1992, **37** : 150-152
- HENRY JA, JEFFREYS KJ, DAWLING S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy »). *Lancet* 1992, **340** : 384-387
- HENRY JA. Management of drug abuse emergencies. *J Accid Emerg Med* 1996, **13** : 370-372
- HENRY JA, FALLON JK, KICMAN AT, HUTT AJ, COWAN DA. Low-dose MDMA (« ecstasy ») induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998, **351** : 1784
- HOLDEN R, JACKSON MA ? Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after « ecstasy ». *Lancet* 1996, **347** : 1052
- HOOFT PJ, VAN de VOORDE HP. Reckless behaviour related to the use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) : Apropos of a fatal accident during car-surfing. *Int J Legal Med* 1994, **106** : 328-329
- HOUSE RV, THOMAS PT, BHARGAVA HN. Selective modulation of immune function resulting from in vitro exposure to methylenedioxyamphetamine (Ecstasy). *Toxicology* 1995, **96** : 59-69
- HUGHES JC, MCCABE M, EVANS RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of « Ecstasy ». *Arch Emerg Med* 1993, **10** : 372-374
- IJZERMANS JNM, TILANUS HW, de MAN RA, METSELAAR HJ. Ecstasy and liver transplantation. *Ann Med Int* 1993, **144** : 568
- IWERSEN S, SCHMOLDT A. Two very different fatal cases associated with the use of methylenedioxyethylamphetamine (MDEA) : Eve as deadly as Adam. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996, **34** : 241-244
- JANSEN KLR. Non-medical use of Ketamine. *Br Med J* 1993, **306** : 601-602
- JONES AL, JARVIE DR, MCDERMID G, PROUDFOOT AT. Hepatocellular damage following Amphetamine intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994, **32** : 435-444
- JOUGLARD J, KOZAK-RIBBENS G, DE HARO L, COZZONE P. Research into individual predisposition to develop acute rhabdomyolysis attributed to fenoverine. *Human Exp Toxicol* 1996, **15** : 815-820
- KESSEL B. Hyponatraemia after ingestion of « ecstasy ». *Br Med J* 1994, **308** : 414
- KHAKOO SI, COLES CJ, ARMSTRONG JS, BARRY RE. Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4-methylenedioxyamphetamine (« ecstasy ») usage. *J Clin Gastroenterol* 1995, **20** : 244-247
- KING LA, POORTMAN-VAN DER MEER AJ, HUIZER H. 1-phenylethylamines : a new series of illicit drugs ? *Forensic Sci Int* 1996, **77** : 141-149
- KINTZ P, CIRIMELE V, JAMEY C, TRACQUI B, LUDES B. Adam et Eve : association fatale. *Toxicorama* 1997, **9** : 83-86

LANGE WR, WHITE N, ROBINSON N. Medical complications of substance abuse. *Postgrad Med* 1992, **92** : 205-208 + 21

LEHMANN ED, THOM CH, CROFT DN. Delayed severe rhabdomyolysis after taking 'ecstasy'. *Postgrad Med J* 1995, **71** : 186-187

LEVINE AJ, DREW S, REES GM. « Ecstasy » induced pneumomediastinum. *J R Soc Med* 1993, **86** : 232-233

LOGAN AS, STICKLE B, O'KEEFE N, HEWITSON H. Survival following « Ecstasy » ingestion with a peak temperature of 42 degrees C. *Anaesthesia* 1993, **48** : 1017-1018

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

MARSH JCW, ABBOUDI ZH, GIBSON FM, SCOPES J, DALY S et coll. Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« Ecstasy »). *Br J Haematol* 1994, **88** : 281-285

MATTHAI SM, SILLS JA, DAVIDSON DC, ALEXANDROU D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA ('ecstasy') and unrestricted intake of water. *Br Med J* 1996, **312** : 1359

MATTHAI SM, DAVIDSON DC, SILLS JA. Cerebral oedema after MDMA (ecstasy) and unrestricted water intake - drug workers emphasise that water is not an antidote to drug - reply. *Br Med J* 1996, **313** : 690

MAXWELL DJ, POLKEY MJ, HENTY JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking « Ecstasy ». *Br Med J* 1993, **307** : 1399

MCCANN UD, SLATE SO, RICAURTE GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA 'ecstasy'). *Drug Safety* 1996, **15** : 107-115

MCCOY EP, RENFREW C, JOHNSTON JR, LAVERY G. Malignant hyperpyrexia in an MDMA (« Ecstasy ») abuser. *Ulster Med J* 1994, **63** : 103-107

MILROY CM, CLARK JC, FORREST ARW. Pathology of deaths associated with 'ecstasy' and 'eve' misuse. *J Clin Pathol* 1996, **49** : 149-153

MISTRY GC, FENTON L, LAVERTY R, CLARK DWJ. An indirect mechanism of action for vascular effects of methylenedioxyamphetamines. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1991, **69** : 49-50

MONTGOMERY H, MYERSON S. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or ecstasy) and associated hypoglycaemia. *Am J Emerg Med* 1997, **15** : 218

MUNIESA H, ROYO P. Hepatitis aguda tras consumo de extasis. *Interventions* 1995, **87** : 681-683

MURTHY BVS, WILKES RG, ROBERTS NB. Creatine kinase isoform changes following ecstasy overdose. *Anaesth Intensive Care* 1997, **25** : 156-159

NIMMO SM, KENNEDY BW, TULLETT WM, BLYTH AS, DOUGALL JR. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993, **48** : 892-895

NUVIALS X, MASCLANS JR, PERACAULA R, DELATORRE FJ. Hyponatraemic coma after ecstasy ingestion. *Int Care Med* 1997, **23** : 480

O'DWYER G, BUCKLEY M, O'MORAIN C, FITZPATRICK G. Multiple organ dysfunction following ingestion of methylenedioxyamphetamine (MDA). *Clinical Intensive Care* 1995, **6** : 181-183

O'NEILL D, DATT JK. Methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy ») associated keratopathy. *Eye* 1993, **7** : 805-806

ONWUDIKE M. Ecstasy induced retropharyngeal emphysema. *J Accid Emerg Med* 1996, **13** : 359-361

ORANJE WA, VON POL P, WURFF VDA, ZEIJEN RN, STOCKBRUGGER RW, ARENDS JW. XTC-induced hepatitis. *Neth J Med* 1994, **44** : 56-59

PADKIN A. Treating MDMA (« Ecstasy ») toxicity. *Anaesthesia* 1994, **49** : 259

PARR MJA, LOW HM, BOTTERILL P. Hyponatraemia and death after ecstasy ingestion. *Med J Aust* 1997, **166** : 136-137

PEREIRA SP, MCCARTHY M, ELLIS AJ, WENDON J, PORTMANN B et coll. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1997, **26** : 1010-1017

PEROUTKA SJ, NEWMAN H, HARRIS H. Subjective effects of 3,4-methylene dioxymetamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1988, **1** : 273-277

PINCH EY, SELL L. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. *Br Med J* 1996, **313** : 690

PRIORI A, BERTOLASI L, BERARDELLI A, MANFREDI M. Acute dystonic reaction to Ecstasy. *Movement Disorders* 1996, **10** : 353

REMY AJ, LARREY D. Current aspects of the hepatobiliary toxicity of drugs. *Hepato-Gastro* 1996, **3** : 399-404

REZVANI K, KURBAAN AS, BRENTON D. Ecstasy induced pneumomediastinum. *Thorax* 1996, **51** : 960-961

RICAUARTE GA, FINNEGAN KT, IRWIN I, LANGSTON JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA : Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 699-710

RITTOO D, RITTOO DB, RITTOO D. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 309-310

ROBERTS L, WRIGHT H. Survival following intentional massive overdose of 'Ecstasy'. *J Accid Emerg Med* 1994, **11** : 53-54

ROHRIG TP, PROUTY RW. Tissue distribution of methylenedioxyamphetamine. *J Anal Toxicol* 1992, **16** : 52-53

ROTHWELL PM, GRANT R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by 'ecstasy'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1035

SATCHELL SC, CONNAUGHTON M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and extreme rises in serum creatinine kinase following MDMA ingestion. *Br J Hosp Med* 1994, **51** : 495

SAWYER J, STEPHENS WP. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 5-6

- SCHULDINER S, STEINER-MORDOCH S, YELIN R, WALL SC, RUDNICK G. Amphetamine derivatives interact with both plasma membrane and secretory vesicle biogenic amine transporters. *Mol Pharmacol* 1993, **44** : 1227-1231
- SCREATON GR, SINGER M, CAIRNS HS, THRASHER A, SARNER M, COHEN SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (« ecstasy ») abuse. *Lancet* 1992, **339** : 677-678
- SEYMOUR HR, GILMAN D, QUIN JD. Severe ketoacidosis complicated by « Ecstasy » ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med* 1996, **13** : 908-909
- SHEARMAN JD, CHAPMAN RW, SATSANGI J, RYLEY NG, WEATHERHEAD S. Misuse of Ecstasy. *Br Med J* 1992, **305** : 309
- SOLOWIJ N, HALL W, LEE N. Recreational MDMA use in Sydney : a profile of « Ecstasy » users and their experiences with the drug. *British Journal of Addiction* 1992, **87** : 1161-1172
- STELL IM, RYAN JM. Gamma hydroxybutyrate is a new recreational drug that may lead to lose consciousness. *Br Med J* 1996, **313** : 424
- STRASSMAN RJ, QUALLS CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans : I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 85-97
- SUAREZ RV, RIEMERSMA R. « Ecstasy » and sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol* 1988, **9** : 339-341
- SULTANA SR, BYRNE DJ. « Raver's » haematuria. *J R Coll Surg Edinb* 1996, **41** : 419-420
- TEHAN B, HARDERN R, BODENHAM A. Hyperthermia associated with 3,4-methylenedioxyethamphetamine (« Eve »). *Anaesthesia* 1993, **48** : 507-510
- TILLMANN HL, VANPELT FNAM, MARTZ W, LUECKE T, WELP H et coll. Accidental intoxication with methylene dianiline p,p'-diaminodiphenylmethane - acute liver damage after presumed ecstasy consumption. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, **35** : 35-40
- WAKE D. Ecstasy overdose : a case study. *Intensive & Critical Care Nursing* 1995, **11** : 6-9
- WALSH T, CARMICHAEL R, CHESTNUT J. A hyperthermic reaction to « ecstasy ». *Br J Hosp Med* 1994, **51** : 476
- WATSON JD, FERGUSON C, HINDS CJ, SKINNER R, COAKLEY JH. Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. Does Dantrolène have a place ? *Anaesthesia* 1993, **48** : 1057-1060
- WEBB C, WILLIAMS V. Ecstasy intoxication : Appreciation of complications and the role of Dantrolène. *Anaesthesia* 1993, **48** : 542-543
- WEINMANN W, BOHNERT M. Lethal monointoxication by overdosage of MDEA. *Forensic Sci Int* 1998, **91** : 91-101
- WHITE JM, BOCHNER F, IRVINE RJ. The agony of ecstasy. *Med J Aust* 1997, **166** : 117-118
- WHITEHEAD BF, de LEVAL MR. Paediatric lung transplantation : the agony and the ecstasy. *Thorax* 1994, **49** : 437-439

WICKREMASINGHE M. Ecstasy and crack cocaine (ecstasy induced pneumomediastinum). *Thorax* 1996, **51** : 962-963

WILKERSON G, LONDON ED. Effects of methylenedioxyamphetamine on local cerebral glucose utilisation in the rat. *Neuropharmacology* 1989, **28** : 1129-1138

WILKINS B. Cerebral oedema after MDMA (« ecstasy ») and unrestricted water intake. Hyponatraemia must be treated with low water input. *Br Med J* 1996, **313** : 689-690

WILLIAMS A, UNWIN R. Prolonged elevation of serum creatine kinase (ck) without renal failure after ingestion of ecstasy. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 361-362

WOODROW G, HARNDEN P, TURNEY JH. Acute renal failure due to accelerated hypertension following ingestion of 3,4-methylenedioxyamphetamine (« ecstasy »). *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 399-400

WOODS JD, HENRY JA. Hyperpyrexia induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (« Eve »). *Lancet* 1992, **340** : 305