

Recommandations

L'analyse des données de la littérature a permis au groupe d'experts de mettre en lumière trois conséquences graves de la consommation d'ecstasy, dues aux propriétés pharmacologiques de la molécule MDMA, composé essentiel de l'ecstasy :

- la survenue possible, bien qu'exceptionnelle, dès la première prise ou après plusieurs prises bien supportées, d'un syndrome associant le plus souvent une hyperthermie, et pouvant conduire au décès malgré un traitement médical approprié ;
- l'apparition de complications psychiatriques plus ou moins longtemps après la prise d'ecstasy, dont il est difficile de dire aujourd'hui si elles sont induites *de novo* ou révélées par la consommation d'ecstasy ;
- la mise en évidence de lésions neurologiques irréversibles chez les primates, pour des doses de MDMA voisines de celles habituellement consommées et pouvant rester longtemps infra-cliniques.

Ces propriétés pharmacologiques font de la MDMA un produit toxique indépendamment de tout abus. Une information rigoureuse sur cette toxicité apparaît d'autant plus indispensable que certains pensent que seuls les autres composés présents dans les comprimés sont toxiques et proposent, à ce titre, un test extemporané (« testing ») sur les lieux de consommation. Cette pratique risque pourtant d'engendrer un faux sentiment de sécurité chez l'utilisateur.

Un autre aspect important du problème est de savoir si la consommation régulière d'ecstasy peut entraîner une dépendance. Les travaux effectués chez les rongeurs et les primates mettent bien en évidence les propriétés renforçant l'appétence et la répétition de consommation de la MDMA. Ils doivent cependant être complétés pour répondre à tous les critères d'une dépendance. Le groupe d'experts souligne le fait que l'usage d'ecstasy chez les adolescents et les jeunes adultes s'effectue le plus souvent dans un contexte de polyconsommation. Les actions de prévention doivent donc prendre en considération la proximité pour le consommateur de plusieurs produits aux propriétés pharmacologiques différentes, et la potentialisation de leurs effets respectifs.

Le groupe d'experts recommande une diffusion des connaissances scientifiques et médicales auprès des acteurs du champ sanitaire et socio-éducatif. Il recommande également d'informer les jeunes, consommateurs ou non, et leur entourage, sous des formes adaptées. Il attire également l'attention sur l'importance de la mise en place d'un dispositif de surveillance et d'étude des nouvelles tendances de consommation permettant de mieux cerner les populations concernées, les modes de consommation et les contextes d'usage.

Informer et prévenir

L'analyse scientifique des données concernant les effets de l'ecstasy conduit à proposer des actions d'information en direction des consommateurs, des médecins et des différents acteurs engagés dans la lutte contre l'usage et l'abus de substances psychoactives.

INFORMER LES USAGERS D'ECSTASY DU DANGER INTRINSÈQUE DE LA MDMA À COURT ET À LONG TERME ET DES FACTEURS AGGRAVANTS LIÉS À SES CONDITIONS D'USAGE

La toxicité aiguë de la MDMA, composé essentiel de l'ecstasy, n'est pas dose dépendante. La sévérité des complications n'est corrélée ni à la dose absorbée, ni au taux plasmatique de MDMA. Les formes les plus sévères (syndrome d'hyperthermie maligne) peuvent survenir après la première prise d'un comprimé unique ou après plusieurs consommations antérieures bien tolérées. Les atteintes organiques peuvent être favorisées par le contexte d'usage de l'ecstasy : activité physique intense, température ambiante élevée et perte hydrique non compensée par une réhydratation adéquate. Ces facteurs contribuent à augmenter l'effet direct de la MDMA sur la thermogénèse. La consommation d'alcool et d'autres produits toxiques, de boissons riches en acides aminés (smart drinks) ou de médicaments (IMAO) peut également potentialiser les effets toxiques de l'ecstasy.

Des complications psychopathologiques peuvent survenir soit immédiatement après la prise de MDMA, soit dans les jours, voire les mois qui suivent. Elles apparaissent dès la première prise comme chez le consommateur chronique. Si les risques sont les mêmes à chaque fois, ils sont néanmoins cumulés pour les grands consommateurs.

Le groupe d'experts recommande donc une information explicite des consommateurs sur le danger intrinsèque du produit MDMA, indépendamment de tout abus. Il préconise la mise en place de groupes de travail, comprenant des acteurs de terrain, pour définir les modalités d'une information sur les risques à court et à long terme, dans le cadre d'actions de prévention et de suivi.

SENSIBILISER LE CORPS MÉDICAL À LA RECONNAISSANCE DES SYMPTÔMES SOMATIQUES ET PSYCHIATRIQUES D'INTOXICATION PAR LA MDMA

L'intoxication à la MDMA se caractérise par un syndrome d'hyperthermie associé à une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une défaillance viscérale multiple. Dans la phase d'installation, le

tableau clinique peut associer différents signes neurologiques qu'il est important de pouvoir reconnaître et diagnostiquer. Même avec une prise en charge en soins intensifs, l'évolution peut être fatale et conduire au décès en moins de 24 heures. D'autres manifestations somatiques moins aiguës peuvent être associées à la consommation de MDMA. Des cas graves d'hépatite, des troubles cardiaques (troubles du rythme), quelques rares cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés. Enfin, plusieurs cas d'hyponatrémie grave sont favorisés par une prise trop abondante de boissons, en relation avec une soif mal régulée et/ou un comportement compulsif sous MDMA.

Le groupe d'experts attire l'attention sur l'importance de la diffusion d'une information complète sur ces différents troubles auprès des services de soins susceptibles d'intervenir, car ils représentent une urgence thérapeutique. Le groupe recommande l'organisation d'une réflexion au niveau thérapeutique sur l'utilisation du dantrolène et du charbon, de la pratique du refroidissement et des modalités de la réhydratation.

Les complications psychopathologiques qui peuvent apparaître plus ou moins longtemps après les prises d'ecstasy sont multiples : troubles anxieux (trouble de panique), syndrome dépressif d'intensité variable avec parfois idéations suicidaires, troubles psychotiques (psychose paranoïaque et idées délirantes), troubles du sommeil.

Il est important que les médecins généralistes et les psychiatres soient rapidement informés sur la nature des symptômes psychiatriques pouvant résulter de la consommation de MDMA associée éventuellement à d'autres produits. Le niveau de connaissance des médecins, concernant la toxicomanie et plus particulièrement l'usage et les conséquences des drogues de synthèse, doit être amélioré par des formations adaptées. Des modules d'enseignement devraient être intégrés à différents niveaux du cursus des études médicales, depuis les premières années jusqu'aux spécialités, ou au cours de la formation médicale continue.

ATTIRER L'ATTENTION DES ACTEURS DE PRÉVENTION SUR LA SPÉCIFICITÉ DU PRODUIT ET SES MODES DE CONSOMMATION

A la différence d'autres substances psychoactives qui s'injectent, s'inhalent ou se fument, l'ecstasy a comme les amphétamines l'aspect d'un médicament, et peut donc être considéré par les jeunes comme un « bon » produit. Il est important de les informer sur la différence entre un médicament qui a dû suivre une longue procédure d'évaluation avant d'être mis sur le marché (AMM), et qui ne peut être prescrit que dans un cadre précis, et un produit toxique n'ayant aucune indication thérapeutique. L'analyse des données médicales et scientifiques confirme bien la toxicité de la MDMA et la vulnérabilité de certains individus aux effets délétères somatiques ou psychiatriques, vulnérabilité qui est variable au cours du temps chez un même individu. Il ne

s'agit donc pas d'un composé parasite dans le comprimé qui serait responsable de ces effets délétères. Dans ce cas, il est donc important d'attirer l'attention des acteurs de prévention sur le danger de la pratique du « testing » dans les lieux de consommation. Une telle pratique entraîne une fausse sécurité pour l'utilisateur et une lourde responsabilité pour le « testeur » impossible à assumer dans le contexte juridique français.

Le groupe d'experts recommande qu'une procédure d'évaluation scientifique des actions de prévention destinées aux jeunes soit effectuée, en toute indépendance vis-à-vis des acteurs de terrain et des décideurs institutionnels. Cette évaluation doit prendre en compte les politiques de prévention globale préconisées actuellement, incluant de multiples critères d'efficacité des actions spécifiques observables sur les populations cibles (usage, appartenance sociale, situation sanitaire).

Mettre en place des dispositifs d'observation

La consommation d'ecstasy a fortement augmenté au cours des années 90, en France. Il est important de disposer d'outils d'observation, non seulement pour apprécier l'ampleur du phénomène et les modalités de consommation, mais également pour recenser les différents effets du produit à court et long termes.

METTRE EN PLACE UN RECUEIL DE DONNÉES CONCERNANT LA MORTALITÉ ET LA MORBIDITÉ LIÉES À LA CONSOMMATION DE MDMA

Cette recommandation nécessite un examen attentif des conditions pratiques des recueils d'informations et une nécessaire collaboration entre toutes les structures au niveau national (INSERM, médecine légale, justice, Direction générale de la Santé, Agence du Médicament) et européen.

Dans le cas d'un décès où la responsabilité de la MDMA est suspectée, il faut rappeler aux médecins qui certifient le décès qu'ils doivent utiliser la mention d'« obstacle médico-légal » pour qu'une analyse toxicologique soit effectuée par un institut médico-légal. Les instituts médico-légaux doivent contribuer à assurer la validité du registre national des causes médicales de décès tenu par l'INSERM (SC 8). Par ailleurs, le recueil de données organisé par les centres de pharmacodépendance (CEIP) permet d'améliorer la connaissance des effets toxiques consécutifs à l'usage de MDMA.

Différents lieux d'observation peuvent également être utilisés pour des enquêtes sur les effets toxiques, en lien avec des laboratoires d'analyse, comme les centres antipoisons, les urgences hospitalières ou la médecine générale. Cette

dernière représente en effet une source importante d'informations épidémiologiques et d'observations cliniques. Il conviendrait de sensibiliser l'ensemble de la profession à poser la question d'une éventuelle consommation d'ecstasy (ou d'autres drogues) lors de consultations ou d'actes de prévention.

METTRE EN PLACE UNE SURVEILLANCE DES USAGERS CHRONIQUES POUR ÉVALUER LES TROUBLES COGNITIFS

Pour rechercher les effets à moyen et long terme de la MDMA sur les processus cognitifs chez l'homme, il faudrait mettre en place des études de suivi des consommateurs (aucune étude sur des volontaires sains n'est envisageable). On peut formuler l'hypothèse que dans un premier temps, une atteinte suffisamment limitée du système sérotoninergique chez les consommateurs puisse se traduire par des altérations subcliniques des fonctions cognitives. Les effets ne deviendraient cliniquement manifestes qu'une fois un certain seuil atteint. Divers facteurs pourraient alors favoriser cette décompensation : consommation régulière de MDMA, vieillissement, autres circonstances mobilisant le système sérotoninergique.

ÉTABLIR UNE STRUCTURE D'ANALYSE DES DOSSIERS MÉDICAUX POUR RECHERCHER LES BASES BIOLOGIQUES ET GÉNÉTIQUES DE LA SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE

La toxicité aiguë de la MDMA s'exprimant par un syndrome d'hyperthermie ou par une hépatite grave révèle vraisemblablement une prédisposition individuelle pouvant avoir un support génétique. L'analyse des dossiers médicaux des cas hospitalisés permettrait d'avancer dans ce domaine pour savoir à quelle(s) prédisposition(s) génétique(s) répondent les formes malignes et celles bénignes. Dans les formes sévères de syndrome d'hyperthermie, on ne sait pas pourquoi le muscle est prioritairement atteint. Certains déficits enzymatiques sont suspectés. Il serait également important de rechercher le rôle d'associations médicamenteuses dans cette susceptibilité individuelle.

Cette analyse pourrait également permettre de déterminer si des facteurs de susceptibilité individuelle interviennent dans le développement des psychoses et l'évolution des dépressions après consommation de MDMA, et d'établir si celle-ci peut induire, *de novo*, un trouble psychiatrique.

ÉLARGIR LES DISPOSITIFS D'OBSERVATION DES MODALITÉS DE CONSOMMATION AUX NOUVELLES DROGUES COMME L'ECSTASY

L'ecstasy, de par sa place dans la classification internationale des stupéfiants - convention de l'ONU ratifiée par la France - et de par les effets provoqués

chez les usagers sur le plan de la santé, nécessite la mise en place d'un système d'observation cohérent et régulier entre les secteurs d'activités sanitaires et sociales concernés. Les indicateurs épidémiologiques, mortalité et morbidité consécutives aux usages et abus d'ecstasy, doivent constituer les bases d'une surveillance épidémiologique comme pour les autres produits à potentiel toxicomanogène. Du fait de l'impossibilité de connaître une population au comportement illicite, des estimations peuvent être faites à partir de sources croisées : interpellations, signalements, enquêtes en population générale et sur les lieux de soins. Ce dispositif doit s'établir en cohérence avec les structures européennes, l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) en particulier.

Les services répressifs disposent des données sur les analyses réalisées à l'occasion des saisies. Ces données pourraient être régulièrement publiées par l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS), afin de suivre l'évolution de la nature des drogues de synthèse. En effet, les comprimés vendus aujourd'hui sous l'appellation commune « ecstasy » contiennent en général de la MDMA, mais pourraient demain contenir d'autres produits, compte tenu de la facilité de modifier la structure de la molécule. Connaître le plus tôt possible les produits disponibles sur le marché est nécessaire avant d'envisager études de toxicité et actions de prévention.

Développer des recherches

Le bilan des connaissances met en lumière un certain nombre de domaines pour lesquels il apparaît nécessaire de mettre en place des études expérimentales sur la neurotoxicité de la MDMA et sa potentialité à créer une dépendance. Concernant l'ampleur et le contexte de son usage en France, des études épidémiologiques et sociologiques sont indispensables à la mise en place d'une réelle politique de prévention et à l'évaluation des actions entreprises.

PROMOUVOIR DES ÉTUDES SUR LA DÉGÉNÉRESCENCE DES FIBRES SEROTONINERGIQUES ET SON IMPLICATION ÉVENTUELLE DANS L'APPARITION DE TROUBLES COGNITIFS

A la suite de traitements chroniques par la MDMA, une destruction sélective des terminaisons sérotoninergiques a été mise en évidence chez les rongeurs et les primates. Chez ces derniers, les possibilités de repousse neuritique sont inexistantes en raison de la mort des corps cellulaires. D'après ces travaux, il existe de fortes présomptions pour l'existence d'un tel risque chez les humains.

244 Des travaux sur des échantillons recueillis après décès ou d'imagerie cérébrale

chez des consommateurs réguliers d'ecstasy, permettraient de confirmer la neurotoxicité de la MDMA chez l'homme.

Il semble que la MDMA ne soit pas directement responsable de cette neurotoxicité. Il pourrait s'agir de la MDA, métabolite de la MDMA ou de dérivés de la dopamine, neurotransmetteur libéré par la MDMA. Des études comparatives de la neurotoxicité de la MDA et MDMA chez les primates pourraient en partie répondre à cette question. Dans le cadre de cette recherche, des cibles pharmacologiques de produits protecteurs des neurones sérotoninergiques pourraient être identifiées.

La différence de sensibilité aux effets neurotoxiques de la MDMA entre rongeurs et primates n'est pas explicitée. Il existe également des différences interindividuelles au sein d'une même espèce. Dans cette perspective, se pose le problème de la nature des facteurs de vulnérabilité, susceptibles chez l'homme de favoriser le rôle neurotoxique de la MDMA. Les conditions environnementales, les toxiques associés pourraient également intervenir.

POURSUIVRE LES ETUDES SUR LES PROPRIÉTÉS TOXICOMANOGÈNES DE LA MDMA CHEZ L'ANIMAL AFIN DE DÉTERMINER L'EXISTENCE OU NON D'UNE DÉPENDANCE

Dans un certain nombre de situations expérimentales classiquement utilisées pour l'étude des substances toxicomanogènes, la MDMA induit chez l'animal un comportement similaire à celui mis en évidence pour des substances aux propriétés addictives démontrées : effets généralisables à ceux de la cocaïne et de l'amphétamine ; propriétés appétitives mises en évidence par la préférence de place conditionnée et par le comportement d'autostimulation électrique du système de récompense dans le cerveau. Le comportement d'autoadministration intraveineuse de la MDMA, observé chez le singe, constitue un bon index des potentialités toxicomanogènes du produit. Cependant, ces études doivent être complétées par la recherche des caractéristiques biocomportementales de cette autoadministration en comparaison avec d'autres drogues et dans différents contextes. En appliquant les modèles existant pour l'héroïne et la cocaïne, il devrait être possible d'étudier l'initiation, le maintien et éventuellement la rechute dans la consommation, de même que les conséquences d'un sevrage après une prise prolongée de MDMA. Les possibilités de dépendance chez l'homme ne sont donc pas exclues, d'autant que la pratique clinique la met parfois en évidence.

D'une façon générale, les recherches devraient s'orienter sur les effets à moyen et long terme d'une administration prolongée. L'existence d'une sensibilisation directe par administration répétée de MDMA ou croisée pour d'autres substances pourrait rendre compte du phénomène de polytoxicomanie. De nombreuses études seront encore nécessaires pour expliquer les différences individuelles.

STANDARDISER LES PROTOCOLES D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DE LA MDMA ET DE SES MÉTABOLITES

La MDMA et son métabolite principal (la MDA) peuvent être identifiés dans tous les milieux biologiques, comme le sang, la salive, les cheveux et la sueur. La recherche se fait le plus couramment dans les urines, par un dépistage immunologique suivi d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse. Deux kits sont commercialisés en France pour le dépistage immunologique. Leur différence de sensibilité empêche toute standardisation et la mise en place d'une réglementation. L'utilisation des cheveux comme marqueur d'exposition chronique présente l'avantage d'établir le calendrier rétrospectif de la consommation. Cependant, les résultats quantitatifs doivent être analysés avec précaution. Il serait utile pour les laboratoires impliqués d'avoir une méthodologie validée incluant précision, sensibilité et spécificité. La standardisation de ces procédures d'identification et de dosage de la MDMA présente un intérêt en cas de délits, d'infractions et de troubles de l'ordre public. La réflexion parlementaire en cours sur la réglementation de la sécurité routière, en particulier la conduite sous influence de substance psychoactive, devrait prendre en compte les données sur l'ecstasy.

PROMOUVOIR DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES POUR APPRÉCIER L'IMPORTANCE DE LA CONSOMMATION D'ECSTASY EN FRANCE

Les changements rapides de la nature des drogues de synthèse et de leurs usages rendent nécessaires l'actualisation des estimations des prévalences en population générale. Les enquêtes en milieu scolaire sont une bonne approche épidémiologique pour suivre l'évolution de la diffusion d'un produit. Ces études devraient permettre d'analyser le processus de consommation d'ecstasy chez les adolescents (usage ponctuel, répété, dépendance), d'identifier différents sous-groupes de consommateurs et leurs caractéristiques sociales, de mettre en évidence les produits consommés en associations (polyconsommation). Ces enquêtes devraient également étudier comment l'ecstasy est perçue par rapport aux autres produits.

Les enquêtes menées à partir des centres spécialisés de soins aux toxicomanes, en milieu pénitentiaire, auprès des médecins généralistes ou en milieu ouvert donnent des indications sur le spectre des substances disponibles sur le marché de la drogue. Elles permettent aussi de montrer les caractéristiques principales des usagers d'ecstasy sur les plans socio-démographique, pénal et sanitaire. L'évolution continue des pratiques et usages nécessite d'organiser par ailleurs avec ces partenaires un réseau sentinelle à réactivité rapide pour identifier au plus tôt les nouvelles tendances.

A partir de zones géographiques délimitées, des études quantifiant les usages, les consultations et les décès devraient servir à tester des modèles de prévision de survenue du risque sanitaire lié à l'usage de drogues de synthèse.

DÉVELOPPER LA RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES SUR LES USAGES, LES TRAFICS ET LES POLITIQUES PUBLIQUES CONCERNANT LES « DROGUES DE SYNTHÈSE » ET L'USAGE DE L'ECSTASY EN PARTICULIER

Il serait souhaitable qu'un travail de recherche articulant les apports des diverses sciences sociales (sociologie, anthropologie, science politique, économie...) prenne pour objet le développement de l'usage des « drogues de synthèse » en Europe. L'incitation à la recherche pourrait avoir pour objectif de mettre en valeur un certain nombre de caractéristiques centrées autour de trois chantiers : les usages, les marchés et les politiques publiques.

La définition sociale des usagers à partir des *raves-parties* et de la culture *techno* dissimule-t-elle un phénomène plus hétérogène ? Il serait utile de mieux cerner les mécanismes de distribution des usagers dans la structure sociale (conditions et modes de vie, réseaux de relations). Dans la mesure où il s'agit d'un phénomène évolutif, des études longitudinales devraient être effectuées sur des cohortes d'usagers afin d'étudier en termes de « carrières » ou de « trajectoires » les différentes phases qu'ils rencontrent. Des enquêtes ethnographiques devraient, parallèlement, porter sur les modalités et contextes d'usages de l'ecstasy (usages plus ou moins socialisés, solitaires, addictifs, degré de ritualisation ou de codification de la consommation). Les résultats de ces enquêtes permettraient de mieux définir des actions de prévention et les cibles privilégiées.

Dans quelle mesure l'économie de l'ecstasy, et plus largement le marché des « drogues de synthèse », sont-ils spécifiques ? Existe-t-il, y compris au niveau local, une spécialisation des marchés, ou au contraire une polyvalence conduisant à une offre diversifiée ? Quelles sont les conditions sociales d'organisation de ces marchés ? A ce niveau, la mise en place de recherches comparées à l'échelle de villes, de régions ou de pays prendrait toute sa pertinence. Les aspects socio-économiques en jeu ne concernent pas seulement l'économie dite « souterraine » ou « informelle ». Ils visent également les industries culturelles (musiques, vidéo, presse, multimédias) ainsi que l'économie nocturne des grandes métropoles.

Les réponses en termes de politiques publiques restent à étudier dans un contexte marqué par le maintien d'un régime de prohibition et l'émergence de pratiques de réduction des risques. La diffusion des drogues de synthèse s'est accompagnée de l'émergence de nouveaux acteurs. Quel rôle les associations occupent-elles dans ce contexte ? En fonction de quelles compétences conçoivent-elles leurs actions ? Comment sont définies les interfaces entre le niveau central, les collectivités locales et les structures émergentes ?