

Expertise Collective :

"Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage"

Synthèse du rapport d'expertise

dossier de presse

L'ecstasy (MDMA) fait partie d'un ensemble de drogues de synthèse, produits psychostimulants utilisés par de jeunes adultes dans le cadre d'un certain mode de vie. La rencontre avec un courant musical semble bien avoir décuplé sa diffusion dans les milieux de la jeunesse branchée, jusqu'à en faire un véritable "phénomène" qui est l'objet de préoccupation pour les différents acteurs de prévention.

Analyser et valider les connaissances scientifiques disponibles sur le plan mondial représente une étape préalable indispensable à la mise en place d'actions de prévention. Il s'agit de présenter les caractéristiques du produit, de préciser les risques de sa consommation et les motivations et contexte de son usage, afin de donner des moyens pour combattre et/ou gérer son utilisation. Cependant, connaître les déterminants psychologiques qui induisent la consommation d'un tel produit est un autre aspect du problème, tout aussi important pour la prévention primaire, et qui n'a pas été abordé dans ce travail.

Dire que l'on ne sait rien aujourd'hui sur les risques de la consommation d'ecstasy serait faux, mais dire que l'on sait tout serait tout aussi faux. Les très nombreux travaux réalisés chez l'animal ont permis de comprendre le mécanisme d'action de la molécule de MDMA sur le système nerveux central. Démontrer chez l'homme, comme cela est fait chez le singe, l'atteinte neuronale irréversible demeure un enjeu capital, puisque peu de drogues peuvent entraîner de tels effets. L'analyse approfondie des données cliniques publiées permet de conclure à l'imputabilité de la molécule de MDMA dans l'apparition chez l'utilisateur d'un certain nombre d'effets neurotoxiques à expression périphérique, en particulier lorsque l'analyse toxicologique confirme la présence exclusive de MDMA dans le sang ou les urines. Le syndrome d'hyperthermie, complication grave et immédiate, est dans ce cadre bien documenté, de même que d'autres pathologies comme les hépatites qui peuvent apparaître après plusieurs prises. En l'absence d'une mise en évidence directe de lésions neuronales, l'imputabilité très probable de la MDMA dans l'apparition de troubles psychiatriques et cognitifs ne peut être déduite que de l'observation de leur fréquence chez des consommateurs réguliers d'ecstasy. Si les effets psychotropes recherchés sont souvent dépendants du contexte d'usage, le plus souvent festif, les effets délétères semblent bien répondre à des susceptibilités individuelles dont les bases biologiques restent encore à définir.

Savoir si la MDMA peut induire chez le consommateur une dépendance est également une question essentielle, que jusqu'à maintenant les travaux réalisés chez le rat n'ont pas permis de résoudre, tout en apportant la preuve des potentialités toxicomanogènes de la molécule. Même si une polyconsommation est très souvent évoquée dans les travaux, il se dégage néanmoins un profil sociologique des consommateurs qui les différencie des usagers d'autres drogues comme l'héroïne.

▶ L'"ecstasy" désigne théoriquement la MDMA, chef de file...



Les effets immédiats les mieux connus de la MDMA sont une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique

La neuropharmacologie moderne permet de déterminer, avec précision, la nature et la fonction des protéines capables de reconnaître et de fixer la MDMA ainsi que de donner une mesure de l'affinité de cette fixation. L'affinité la plus forte est trouvée pour les sites de recapture de la sérotonine, comparativement aux affinités trouvées pour les sites de recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Ceci distingue la MDMA des psychostimulants comme l'amphétamine qui présentent une nette préférence pour ces derniers sites.

Les effets sur le système sérotoninergique sont les mieux décrits. La MDMA provoque un effet en deux phases : une libération importante de sérotonine, en stimulant un échange sérotonine-MDMA au niveau des terminaisons sérotoninergiques, suivie d'un épuisement des stocks de sérotonine au bout de quelques heures. La diminution en sérotonine cérébrale s'accompagne également d'une réduction d'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de sérotonine, réduction qui peut être beaucoup plus prolongée que celle du taux de sérotonine. Chez le rongeur et le primate, les effets sur le système sérotoninergique sont généralement réversibles

aux faibles doses, avec cependant des différences selon les espèces et les individus au sein d'une même espèce. Les neurones sérotoninergiques exercent un rôle modulateur sur les régions cérébrales motrices. L'effet de la MDMA sur le système sérotoninergique se traduit chez le rat par une hyperactivité locomotrice caractérisée par une déambulation automatique accompagnée d'un moindre intérêt de l'animal pour son environnement. Cependant, l'hyperthermie provoquée par la MDMA chez le rat ne résulte pas d'une augmentation de l'activité motrice, mais dépend bien de la température ambiante : à 24°C, le rat manifeste une hyperthermie, mais une hypothermie à 11°C. Les femelles semblent plus sensibles à l'hyperthermie. De nombreuses substances pharmacologiques entraînant une hypothermie atténuent les effets de la MDMA sur la déplétion en sérotonine.

La MDMA augmente également la libération de dopamine dans le cerveau selon le même mécanisme que celui décrit pour la libération de sérotonine, même si l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la dopamine est moins élevée que pour les sites de recapture de la sérotonine. Un deuxième mécanisme agissant aussi dans le sens d'une plus grande libération de dopamine est lié au fait que la sérotonine libérée dans l'espace synaptique par la MDMA excite les neurones dopaminergiques connectés à des fibres sérotoninergiques.

En plus de sa capacité à libérer la noradrénaline, la MDMA a une relativement haute affinité pour les récepteurs alpha 2 adrénergiques. Les effets cardio-vasculaires de la MDMA, mis en évidence chez l'homme, pourraient résulter de ses influences complexes sur la transmission noradrénergique au niveau du cœur et du système nerveux sympathique. Ainsi, la MDMA perturbe par un mécanisme similaire à celui de l'amphétamine les régulations exercées par le système végétatif périphérique, en agissant sur les voies noradrénergiques.

La MDMA agit également sur les fonctions endocriniennes de l'hypothalamus par l'intermédiaire du contrôle exercé par les voies et les récepteurs sérotoninergiques, en induisant un accroissement de la sécrétion de cortisol, de prolactine et, peut-être, de mélatonine.



A doses élevées et/ou répétées, la MDMA provoque chez l'animal (primates et rongeurs) une dégénérescence des terminaisons sérotoninergiques

Chez le rat soumis à un traitement chronique par la MDMA, une destruction sélective des terminaisons sérotoninergiques a été mise en évidence par analyse histologique. Ces destructions nécessitent des doses plus élevées que celles induisant les effets psychotropes chez l'homme. Les terminaisons dopaminergiques et noradrénergiques ne sont pas significativement touchées et d'éventuelles atteintes des autres systèmes de neurones ont été peu recherchées.

La sensibilité des terminaisons sérotoninergiques à la MDMA varie beaucoup d'une espèce à l'autre. Les primates semblent être particulièrement vulnérables puisque des singes écureuils, rhesus et cynomolgus traités par des doses relativement faibles de MDMA présentent des signes significatifs de destruction de leurs terminaisons sérotoninergiques. Aussi, même si une atteinte sérotoninergique n'a pas été démontrée de manière formelle chez les usagers chroniques d'ecstasy, les travaux effectués sur les primates non humains permettent d'avoir de fortes présomptions sur l'existence d'un tel risque. La sensibilité aux effets de la MDMA semble pouvoir varier selon les individus. Ainsi, certaines souches de rats sont-elles plus affectées que d'autres, en particulier en l'absence d'une enzyme hépatique qui dégrade la MDMA.

Les lésions sérotoninergiques créées par la MDMA diffèrent suivant les régions du cerveau. Les régions les plus riches en fibres épaisses, comme l'hypothalamus, perdent moins de terminaisons que les structures innervées par des fibres fines comme le cortex frontal. Chez le rat, la possibilité de repousse existe, mais la réinnervation ne semble pas identique à celle initiale. Chez le singe, cette repousse neuritique ne peut se produire en raison de l'atteinte létale du corps cellulaire : il s'agit donc d'une atteinte irréversible. Au mieux, on peut observer une substitution plus ou moins complète mais désorganisée par extension de terminaisons provenant d'autres neurones sérotoninergiques qui n'auraient pas été atteints.

Le mécanisme de la neurotoxicité de la MDMA sur les terminaisons et corps cellulaires sérotoninergiques n'est pas élucidé. Il ne semble pas que la MDMA soit directement responsable de cette toxicité. Il pourrait s'agir d'un métabolite produit en dehors du cerveau ou de neurotransmetteurs libérés par la MDMA, nocifs car présents en grande quantité. La dopamine est le neurotransmetteur le plus souvent incriminé, une relation semblant en effet exister entre la capacité à libérer la dopamine et la destruction des fibres sérotoninergiques. Même si on ne connaît pas la nature de l'agent toxique, on sait que chez un animal traité par la MDMA, les fibres sérotoninergiques subissent un stress oxydatif important. Dans les terminaisons et les corps cellulaires sérotoninergiques, des composés oxydants aux potentialités toxiques pourraient donc être des métabolites de la MDMA et/ou des dérivés

de la dopamine.

Il est nécessaire d'insister sur le fait que l'atteinte neuronale peut demeurer masquée sur le plan fonctionnel. Des processus tels que le vieillissement pourraient aggraver cette atteinte, jusqu'à la rendre manifeste à travers l'apparition différée de signes pathologiques.

- ▶ **Chez l'animal, la MDMA a des potentialités toxicomanogènes**
- ▶ **Les consommateurs d'ecstasy décrivent des effets de stimulation et de désinhibition parfois accompagnés de manifestations indésirables**
- ▶ **La MDMA est susceptible d'induire un syndrome d'hyperthermie rapidement fatal**
- ▶ **La prise de MDMA peut être responsable de complications psychopathologiques immédiates ou différées**
- ▶ **Depuis une dizaine d'années, on assiste en Europe...**
- ▶ **Les prévalences de consommation diffèrent d'un pays à l'autre...**
- ▶ **En France, la proportion de jeunes adultes ayant consommé de l'ecstasy au moins une fois pourrait atteindre 5 %**
- ▶ **Les consommateurs d'ecstasy sont principalement des jeunes adultes...**
- ▶ **Largement exploité par les médias, le phénomène...**
- ▶ **La prévention en matière d'ecstasy passe par une meilleure information**

● **suite de la synthèse du rapport : constat, recommandations**