

Ecstasy : la deuxième vague...

Ecstasy: the Second Wave...

F. Lapostolle · S. Beaune

Reçu le 8 septembre 2020 ; accepté le 9 mars 2021
© SFMU et Lavoisier SAS 2021

Résumé La molécule de MDMA (3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine ou ecstasy) a plus de 100 ans. Sa consommation a explosé dans les années 1990, essentiellement dans un cadre « festif » ou « récréatif ». Elle a ensuite considérablement diminué au début des années 2000 et connaît actuellement un regain d'intérêt certain. Sa consommation a volontiers été considérée comme anodine avant qu'il n'apparaisse clairement qu'elle pouvait provoquer des décès, en l'absence même de « surdose ». Les mécanismes de toxicité sont multiples, complexes et imparfaitement élucidés. L'interaction avec les principaux neuromédiateurs est certaine. L'ecstasy est classée dans les produits empathogènes. Sa consommation vise à favoriser les relations sociales. De nombreux effets secondaires sont possibles. Les conditions de consommation, en ambiance confinée, avec une activité physique soutenue et prolongée favorisent la survenue des effets secondaires. Les effets secondaires bénins sont tolérés et considérés comme étant le « prix à payer » dans la recherche des effets psychogènes. En raison de son tropisme, les principales complications de la consommation d'ecstasy sont psychiatriques et neurologiques, mais aussi cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques. Cependant, les formes graves de l'intoxication sont marquées par un tableau d'hyperthermie maligne responsable de complications multiples et pouvant conduire au décès. Tous les auteurs insistent sur la possibilité de complications, de formes graves, voire de décès après la consommation d'une dose unique de MDMA. Il n'y a pas de traitement spécifique. Le traitement symptomatique est au premier plan. Hydratation et sédation sont les clés de ce traitement.

F. Lapostolle (✉)

Samu 93-UF Recherche-Enseignement-Qualité, université Paris-XIII, Sorbonne Paris-Cité, Inserm U942, hôpital Avicenne, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 125, rue de Stalingrad, F-93009 Bobigny, France
e-mail : frederic.lapostolle@aphp.fr

S. Beaune

Service des urgences, hôpital Ambroise-Paré (AP-HP), Inserm U1144, université de Paris, 9, avenue Charles-de-Gaulle, F-92100 Boulogne-Billancourt, France

Mots clés Ecstasy · Intoxication · Hyperthermie · Syndrome sérotoninergique

Abstract The MDMA molecule (3,4-methylenedioxy-methamphetamine or ecstasy) is over 100 years old. Its consumption exploded in the 90s, mainly in a “festive” or “recreational” setting. It declined in the early 2000s and is currently experiencing a surge of interest. Its use was readily viewed as innocuous before it became clear that it could cause death, even in the absence of an “overdose”. Mechanisms of toxicity are multiple, complex and imperfectly understood. The interaction with the main neurotransmitters is certain. Ecstasy is classified as an empathogenic product. Its consumption aims to promote social relations. Many adverse effects are possible. The conditions of consumption, in a confined environment, with sustained and prolonged physical activity, favor the occurrence of adverse effects. Mild adverse effects are tolerated considered as the “price to pay” in researching psychogenic effects. Due to its tropism, the main complications reported from ecstasy use are psychiatric and neurological, but also cardiovascular, respiratory and metabolic. However, severe forms of intoxication are marked by a pattern of malignant hyperthermia responsible for multiple complications and which can lead to death. All the authors stress the risk of complications, severe injuries or even death after consuming a single dose of MDMA. There is no specific treatment. Symptomatic treatment is in the foreground. Hydration and sedation is the first line of the therapy.

Keywords Ecstasy · Poisoning · Hyperthermia · Serotonergic Syndrome

Introduction

La molécule d'ecstasy, 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA) a plus de 100 ans. Sa consommation a explosé au cours des années 1990, essentiellement dans un cadre « festif » ou « récréatif ». Elle a ensuite considérablement diminué

au début des années 2000. Elle connaît actuellement un regain d'intérêt certain [1]. Les risques liés à cette consommation sont souvent méconnus quand elle n'est pas, comme au siècle dernier, considérée comme totalement anodine. Pourtant, l'ecstasy peut entraîner des effets secondaires graves et conduire au décès en l'absence même d'une « overdose » [2]. Les mécanismes de toxicité sont largement expliqués par les propriétés pharmacologiques des (méth)amphétamines [3].

Historique et évolution de la consommation

La MDMA est un dérivé des amphétamines. Elle a été synthétisée en 1912 par le laboratoire pharmaceutique allemand Merck [4]. Elle est souvent présentée, à tort, comme ayant été développée dans la perspective d'être un anorexigène. Elle a été testée, dans les années 1950 par les militaires à la recherche d'un « sérum de vérité ». Dans les années 1980, elle est utilisée et prescrite par des psychothérapeutes américains. Elle est consommée à visée récréative depuis les années 1980 [5]. En parallèle, elle a été déclarée illicite dans la plupart des pays. Aux États-Unis, elle a été classée comme drogue par la DEA (Drug Enforcement Administration) en 1985.

La voie d'administration préférentielle de l'ecstasy est la voie orale. Les comprimés d'ecstasy sont de forme et de couleur variables, ornés d'un motif attractif (Fig. 1). Leur pureté sur le marché est très variable [6–8]. Une étude française, réalisée sur 73 échantillons d'ecstasy, alors que la consommation était importante, n'a retrouvé de la MDMA que dans 16 cas (22 %) [8]. La concentration en MDMA variait de quelques pour cent à 64 % [8]. Plus récemment, la synthèse de l'analyse de plus de 2 000 échantillons rapportait la présence de MDMA dans 60 % des comprimés, seule dans 50 % des cas [9]. Les autres comprimés contenaient, seules ou en association, toutes sortes de molécules illicites, comme la cocaïne ou l'héroïne et des médicaments comme du paracétamol, des benzodiazépines, des antidépresseurs, de la chloroquine, des antiarythmiques et des médicaments à usage vétérinaire [9]... Cette constatation est en accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature internationale [10]. Cette dégradation de la qualité des produits a été à l'origine d'une diminution de la consommation d'ecstasy constatée au début du siècle [9]. Les auteurs ont ainsi constaté qu'une augmentation de la consommation d'un produit — comme cela avait été le cas pour l'ecstasy au cours de la décennie précédente — était généralement associée à une dégradation de la qualité (concentration) dudit produit [10]. En réponse à cette situation, à partir du début du siècle, les « fabricants » ont fait en sorte d'améliorer la qualité du produit, en augmentant la dose de MDMA par comprimé, passant d'une dose moyenne de 100 mg à une dose moyenne de 140 mg et en diversifiant davantage encore

la forme des comprimés, avec des formes galéniques en trois dimensions. Ils ont développé, à l'image du « crack », dérivé « fumable » de la cocaïne, le « crystal », dérivé « fumable » de la méthamphétamine, qui s'est largement répandu alors qu'il était quasiment inexistant dans les années 1990. Enfin, clairement, l'accessibilité de (à peu près) tous les produits, licites et surtout illicites, à moindre coût sur Internet a largement contribué à la recrudescence de la consommation de l'ecstasy et de nombreuses autres drogues de synthèse [11]. De véritables *calls centers* avec des livraisons à domicile se sont développés [12]. À noter qu'il existe sur Internet des personnes se présentant comme des « testeurs de drogues ». Certaines discussions sur les mécanismes d'action (et de toxicité) feraient rougir bien des cliniciens : « candy flipping (*LSD-acide lysergique diéthylamide + MDMA*) est-ce vraiment risqué ? J'avais pas pensé à l'interaction sérotoninergique » (sic). Certaines « stars » se chargeant par ailleurs de resituer le produit dans un contexte festif (Madonna, album MDNA, 2012).

Néanmoins, la composition exacte d'un produit illicite demeure toujours incertaine. Plusieurs auteurs ont évoqué « une forme de loterie » lors de l'achat et de la consommation d'ecstasy [7,9]. Cela a incité certains à proposer, dès les années 1980, sur le terrain, un « testing » des comprimés afin d'apporter des arguments en faveur de la présence de MDMA et d'exclure la présence d'autres molécules, éventuellement plus toxiques. Cela ne saurait faire oublier, comme l'a rappelé le rapport de l'Inserm dès 1998 et comme nous le verrons, le risque propre à la MDMA. Par ailleurs, la consommation d'ecstasy est généralement une poly-intoxication si ce n'est une polyconsommation chronique [13,14]. Des médicaments,



Fig. 1 Variété de comprimés d'ecstasy

de l'alcool ou d'autres substances illicites, cocaïne, LSD, cannabis sont les plus fréquemment associés. Enfin, l'imagination des consommateurs de toxiques illicites est sans limites [15]. Pour majorer les effets d'un produit, pour en atténuer les effets secondaires ou encore pour modifier la cinétique d'une intoxication, toutes les combinaisons sont possibles. Les principales complications liées à ces co-intoxications sont présentées dans le tableau 1. Des incertitudes quant à la composition des produits ingérés et des associations fréquentes, il résulte, pour le patient comme pour le médecin qui le prend en charge, une grande inconnue quant à l'exacte nature du (des) toxique (s) incriminé(s).

Épidémiologie et soirées « rave »

Aux États-Unis, la consommation d'ecstasy s'est accrue dans les années 1980, essentiellement sur les campus universitaires. En Europe, le phénomène a débuté au Royaume-Uni dans les soirées « rave » au cours des années 1990 [4]. Ces soirées associent, dans un lieu volontiers « alternatif » (hangar, entrepôt, chapiteau, voire en plein air), une ambiance de

boîte de nuit, des jeux de lumière, une musique entraînante et des danses effrénées [16,17]. Ce mode de consommation historique reste prédominant. Il semble par ailleurs favoriser l'expérimentation de l'usage de nouvelles substances.

L'exacerbation (recherchée) de sensations liées aux stimulations multiples n'est certainement pas étrangère à cette modalité de consommation [18]. Il est important de noter — nous y reviendrons — que le mode de consommation de l'ecstasy joue un rôle dans l'expression de sa toxicité. Par ailleurs, le mode de consommation de l'ecstasy rend difficile l'appréciation de l'ampleur de cette consommation en France. Toutefois, les données des enquêtes épidémiologiques (Observatoire français des drogues et toxicomanies [OFDT]), des saisies de douane (Office central de répression du trafic illicite de stupéfiants [OCRTIS]) et les recours aux centres antipoison (CAP) convergent pour affirmer une recrudescence de la consommation d'ecstasy depuis une dizaine d'années. Selon les données (2017) de l'OFDT, 5 % de la population française aurait expérimenté la consommation d'ecstasy au cours de son existence ; à titre de comparaison, ce chiffre est de 6 % pour la cocaïne et de 45 % pour le cannabis. Selon toutes les études, la population

Tableau 1 Principales complications liées aux co-intoxications avec l'ecstasy. D'après Carvalho et al. [3]	
Caféine	Peut être présente dans les comprimés d'ecstasy, mais aussi dans des boissons énergétiques, voire simplement dans le café consommé en abondance. Favorise l'hyperthermie (dans son intensité et sa durée), la tachycardie et le risque de convulsions. Cette association (fréquente) augmente la mortalité.
GHB	Atténue les effets dysphoriques désagréables de l'ecstasy. Réduit l'hyperactivité et l'hyperthymie provoquées par le MDMA. Favorise probablement, à long terme, les troubles des interactions sociales.
LSD (<i>candy-flipping</i> ou XL)	Association dont la consommation est en hausse. Synergie sérotoninergique (toxicocinétique et toxicodynamique) qui semble favoriser les effets secondaires de la MDMA.
Cocaïne	Les effets sont, à l'évidence, synergiques. Il est établi sur un modèle animal que la co-exposition MDMA-cocaïne favorise l'activité motrice et l'hyperthermie ainsi que les effets addictifs de la cocaïne.
Cannabis	Est consommé avec la MDMA dans la majorité des cas. Le cannabis réduit les risques d'hyperthermie et protège contre la neurotoxicité de la MDMA (chez le rat). Cette interaction « protectrice » n'est pas retrouvée avec les cannabinoïdes de synthèse. Il semble, au contraire, que cette association favorise la survenue d'un syndrome sérotoninergique. À plus long terme, l'association cannabis-MDMA favorise la survenue de troubles cognitifs et psychologiques. La mémoire semble particulièrement touchée. L'immunité pourrait être altérée.
Alcool	Très fréquemment consommée avec la MDMA. L'alcool exacerbe les sensations de bien-être liées à la consommation de MDMA tout en altérant les performances. L'activité motrice est augmentée. L'alcool pourrait moduler l'hyperthermie liée à la MDMA, mais les facteurs sont trop nombreux pour que cet effet soit solidement démontré. Comme le cannabis, l'association alcool-MDMA altère l'immunité. Il a été constaté une augmentation du risque d'infections sexuellement transmissibles.
Héroïne	Semble majorer les effets secondaires des amphétamines — sans que les mécanismes en soient élucidés.
Kétamine	Synergie sympathomimétique, thermogénique et dopaminergique avec la MDMA, dont elle favorise la toxicité. Par ailleurs, un effet amnésiant pourrait conduire à augmenter le nombre de prises... Le risque de complications cardiaques semble au premier plan.
GHB : γ -hydroxybutyrate ; LSD : acide lysergique diéthylamide ; MDMA : 3,4-méthylènedioxyamphétamine	

concernée est jeune (25–40 ans de moyenne d'âge) et plutôt masculine (60 %) et les produits consommés, multiples. Le prix d'un comprimé de MDMA est de l'ordre de 10 €.

La consommation d'ecstasy était historiquement présentée comme anodine. Aujourd'hui, les complications liées à cette consommation sont reconnues, même si l'évaluation de ce risque fait l'objet de nombreuses discussions.

Pharmacocinétique, pharmacodynamique et toxicologie

La MDMA est, comme les amphétamines, un dérivé de synthèse de la β -phényléthylamine (Fig. 2). Elle en partage, en conséquence, l'essentiel des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Son action passe surtout par la stimulation des récepteurs à la noradrénaline (NA), à la dopamine (DA) et à la sérotonine (5-HT). À noter qu'il existe de très nombreux dérivés de formules plus ou moins proches de celle des amphétamines, voire de la MDMA. Ainsi, les cathinones, drogues de synthèse dérivées du khat (arbuste du Moyen-Orient), ont récemment émergé [19]. Toutefois, à la différence d'autres drogues de synthèses dérivées (plus ou moins lointaines) de molécules naturelles, opiacés, cannabis, khat, etc., il n'existe pas de précurseur naturel de la MDMA.

L'absorption digestive de l'ecstasy est bonne. Les amphétamines ont un petit poids moléculaire et une fixation aux protéines faible favorisant une distribution tissulaire rapide [3]. Le volume de distribution est élevé. Le pic plasmatique est atteint entre une et deux heures. Le volume de distribution et la demi-vie d'élimination semblent différents chez les personnes dépendantes aux amphétamines en raison d'une séquestration tissulaire rendant compte du phénomène d'accoutumance [20]. Cliniquement, l'accoutumance se définit par la nécessité d'augmenter la dose d'un produit pour obtenir des effets similaires. Des études d'imagerie (TEP, tomographie par émission de positons) ont montré une accumulation privilégiée de méthamphétamines dans les poumons, le foie et, dans une moindre mesure, dans le cerveau et les reins [21].

Le métabolisme de la MDMA est maintenant bien décrit [22,23] (Fig. 3). La première voie, quantitativement la plus importante, passe par l'ouverture du cycle méthylènedioxy suivie d'une méthylation ou d'une glucuro- ou sulfoconju-

gaison. La seconde voie passe par une déalkylation en (méthylène dioxy-amphétamine) MDA, biologiquement actif. Déamination et oxydation produisent ensuite de l'acide benzoïque et des dérivés excrétés sous forme d'acide hippurique après conjugaison avec la glycine [24]. À noter que sont ainsi produits des métabolites (dont des quinones), dont la neurotoxicité est clairement établie. D'autres métabolites ont été identifiés comme ayant une toxicité hépatique, rénale et cardiaque [25–27].

L'excrétion des amphétamines est principalement urinaire. Elle est très dépendante du pH urinaire. Elle est augmentée avec l'acidité et réduite avec l'alcalinité, pouvant quasiment varier d'un rapport de 1 à 10. Ainsi, certains consommateurs associent aux (méth)amphétamines du bicarbonate pour réduire la vitesse d'élimination et prolonger la durée d'action du produit ingéré. Pour la MDMA, largement métabolisée (80 %), l'élimination urinaire est de moindre importance (20 %) que pour les amphétamines. Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 6 à 9 heures [28,29]. L'essentiel est éliminé dans les 24 premières heures. Alors que le métabolisme hépatique semble dépendant de la dose ingérée, l'élimination urinaire ne semble pas l'être [29].

Mécanismes de toxicité

Hyperthermie

Elle est considérée comme la complication la plus menaçante des intoxications aux amphétamines. Elle semble particulièrement fréquente avec la MDMA [30]. Lorsqu'elle n'est pas fatale, elle est responsable de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), de défaillance multiviscérale, etc. À noter qu'il n'existe pas de médicament susceptible de contrôler cette évolution.

La thermorégulation est un phénomène complexe. En l'occurrence, la toxicité de la MDMA (et plus généralement des amphétamines) a la particularité de favoriser la production de chaleur (thermogenèse) et d'en limiter la déperdition (thermolyse). En premier lieu, la stimulation d'activité du système nerveux central (puisque'il s'agit de produits psychostimulants) s'accompagne inmanquablement d'une hyperthermie. À l'inverse, la thermolyse qui repose sur une

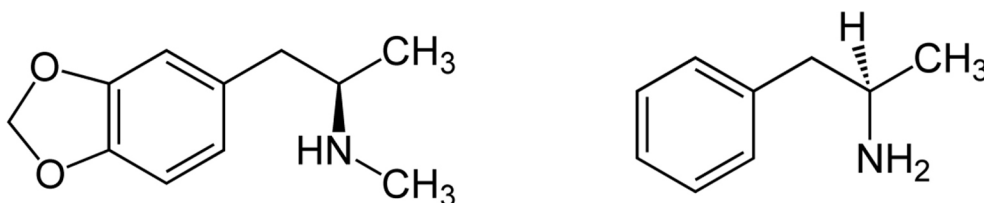


Fig. 2 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine = MDMA = ecstasy (à gauche) et amphétamine (droite)

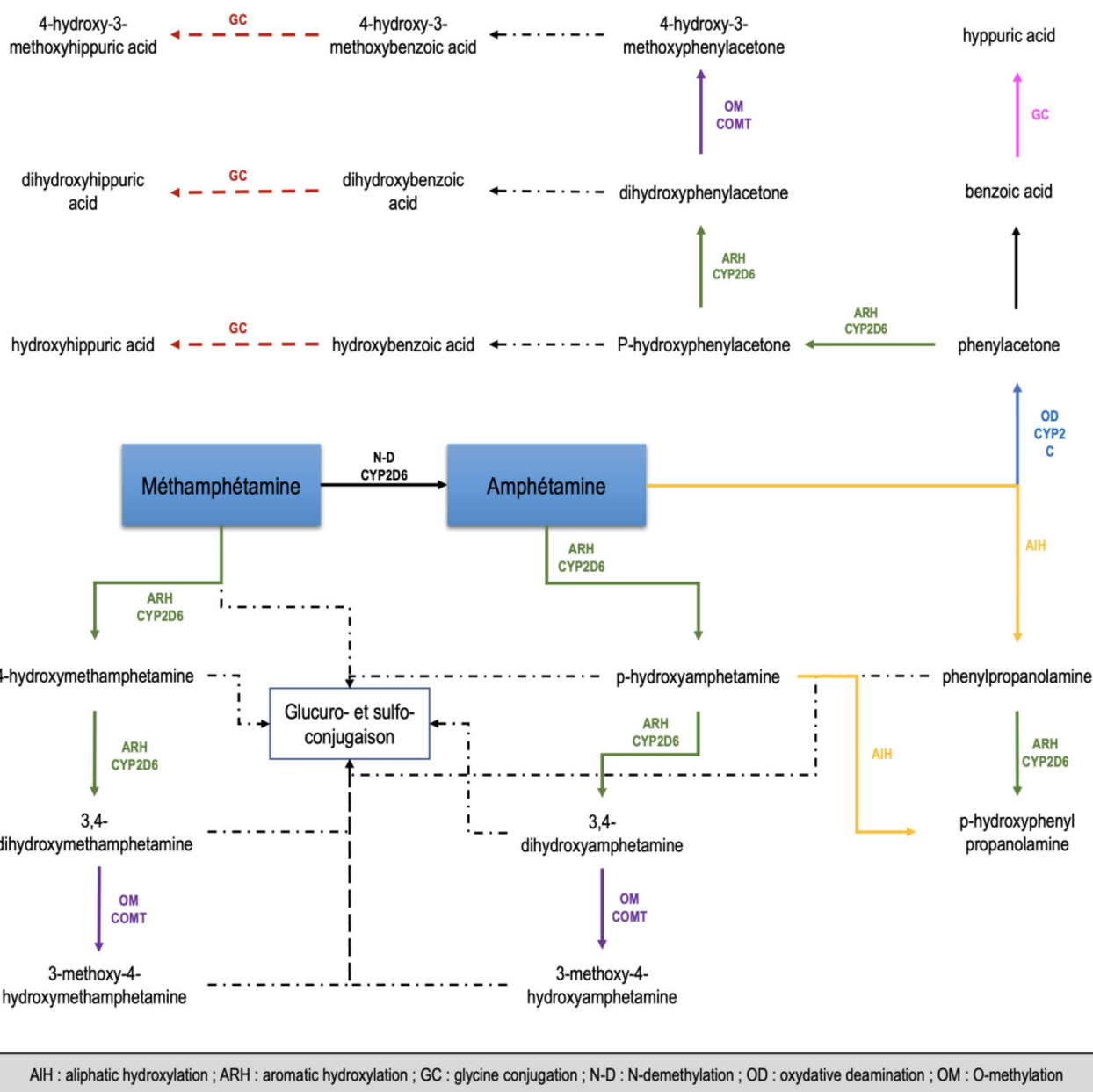


Fig. 3 Métabolisme de la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, MDMA avec les principales enzymes impliquées. D’après Carvalho et al. [3]

vasodilatation favorisant la déperdition thermique à la surface de la peau est rendue difficile, puisque la MDMA est vasoconstrictrice et que sa consommation favorise la déshydratation, elle-même favorisée par la chaleur et l’activité physique (effet psychostimulant, encore). Ainsi, l’hyperthermie n’est pas liée seulement à la température ambiante ou à l’augmentation d’activité motrice. Expérimentalement, si un rat solitaire recevant une dose de MDMA survit, plusieurs animaux, dans une petite cage, recevant la même dose de MDMA succombent. Ce phénomène est décrit sous le nom « d’agrégation » [31]. La consommation d’ecstasy dans un

contexte festif reproduit volontiers ce schéma [32,33]. Plus généralement, une élévation de la température ambiante, une ambiance sonore élevée, un environnement stressant, une activité physique intense et un défaut d’hydratation favorisent l’expression de la toxicité des dérivés amphétaminiques. Bien que les mécanismes soient sensiblement différents, le tableau d’hyperthermie liée aux (méth)amphétamines se présente comme une hyperthermie maligne. Les mécanismes exacts de cette complication potentiellement grave tout comme les causes d’une susceptibilité individuelle demeurent mal connus.

Neurotoxicité

Les (méth)amphétamines favorisent, par plusieurs mécanismes, la libération des neurotransmetteurs au niveau cérébral, essentiellement la 5-HT, la DA et la NA. En parallèle, par inhibition de la monoamine-oxydase, elles inhibent le métabolisme des neurotransmetteurs [34]. La présence massive de ces neurotransmetteurs est à l'origine de la production de ROS/RNS (*originate reactive oxygen/nitrogen*) participant au stress oxydatif. La production de ROS/RNS est favorisée par l'augmentation de la température corporelle, mais aussi de la température ambiante (selon un mécanisme qui n'est pas clairement élucidé) [35]. Ainsi, alors qu'aucun signe de toxicité n'était observé avec des rats recevant de la MDMA à une température ambiante de 20–24 °C, à 26–30 °C, ils développaient les signes biologiques et anatomopathologiques d'une neurotoxicité [36]. En parallèle, les mécanismes protecteurs dus à la production d'agents anti-oxydants sont réduits par les amphétamines [36]. L'effet des (méth)amphétamines sur la 5-HT (cible préférentielle de la MDMA), la DA et la NA est dose-dépendant. De fortes doses et une administration prolongée entraînent en outre des lésions histologiques, voire une mort cellulaire, clairement documentées chez l'animal [37,38]. Cette connaissance des mécanismes de toxicité a ouvert la voie à la recherche de traitements spécifiques. À ce jour, les investigations en sont au niveau des études animales [3]. L'essentiel des données théoriques exposées ici sur la toxicité des (méth)amphétamines est d'ailleurs fondé sur des études animales. Pour autant, sur la base d'études biochimiques et d'imagerie cérébrale, les auteurs s'accordent à considérer que l'extrapolation à l'homme est légitime [3]. De la même façon, et en dépit des mêmes limites, la plupart des auteurs considèrent que la consommation chronique de MDMA est responsable de dommages cérébraux.

Hépatotoxicité

Elle a été surtout documentée pour la MDMA [39]. Dans une série de la fin des années 1990, la MDMA était la deuxième cause la plus fréquente d'hépatotoxicité — après l'éthanol — chez les sujets jeunes admis en réanimation [40]. Les types d'atteinte, leur sévérité et le moment de leur apparition sont variables. Les lésions sont similaires à celles observées avec un coup de chaleur. Cela laisse à penser que l'hyperthermie joue un rôle déterminant. Néanmoins, de nombreuses inconnues demeurent comme le fait que la dose incriminée ou le délai d'apparition des symptômes soient très variables. Les mécanismes mêmes de cette hépatotoxicité sont complexes et incomplètement élucidés [41]. Parmi ceux-ci, le métabolisme hépatique de la MDMA (Fig. 3), l'hyperthermie et la toxicité des associations de toxiques et des agents adultérants

présents dans les comprimés, supposément, de MDMA sont certainement déterminants.

Cardiotoxicité

Elle a été suggérée pour la première fois en 1987 [2]. Les auteurs rapportaient le décès de cause cardiaque de cinq patients ayant consommé de la MDMA et de la MDEA (3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine). La cardiotoxicité résulte essentiellement de l'augmentation des catécholamines et de la 5-HT. Récemment, il a été suggéré que l'hyperthermie jouait aussi un rôle dans cette toxicité [3]. Des modèles animaux et des observations humaines ont mis en évidence des lésions histologiques du tissu myocardique. L'aspect est celui d'une cardiomyopathie avec des zones d'inflammation et de nécrose. Les effets cliniques semblent, sur des modèles de rats, dépendants de la dose administrée et de la température ambiante [42]. Chez le volontaire sain, l'administration de MDMA (1,5 mg/kg) provoquait une accélération de la fréquence cardiaque, une augmentation de la pression artérielle et du débit cardiaque comparables à celle observée avec la dobutamine (à la dose de 20–40 µg/kg) [43]. Cet effet est essentiellement imputé à une stimulation noradrénergique et au stress oxydatif. L'effet semble persister entre les prises de MDMA.

Rhabdomyolyse et toxicité rénale

La rhabdomyolyse est causée conjointement par l'activité musculaire intensive (la danse), l'hyperthermie, la diminution de la perfusion tissulaire, la coagulopathie et la déshydratation. La lyse favorise par ailleurs la libération de potassium accroissant le risque de troubles du rythme. L'insuffisance rénale est d'origine multifactorielle. Les conséquences de la vasoconstriction, de la coagulopathie et de l'hyperthermie s'ajoutent à celles de la rhabdomyolyse et des troubles hydro-électrolytiques [44,45]. Là aussi, la présentation histologique est comparable à celle qui est observée avec l'hyperthermie. Les auteurs insistent sur le risque de dommages causés par une prise unique de MDMA et leur imprévisibilité.

Expression clinique

Rappelons en premier lieu l'inévitable incertitude quant à la nature exacte du produit ingéré, sa dose et les additifs qui composent le comprimé ainsi que sur les associations volontaires de produits. Notons ensuite que la concentration plasmatique et l'expression clinique ne sont pas proportionnelles à la dose de produit ingérée. Cela explique l'imprévisibilité de l'effet et du risque de la prise, fût-elle unique, de MDMA. Comme nous l'avons vu, les effets cliniques s'installent rapidement après l'ingestion. Ils déclinent en quelques heures,

mais peuvent durer jusqu'à 48 heures pour une dose « normale » d'une centaine de milligrammes de MDMA.

Effets recherchés lors de la prise d'ecstasy

L'ecstasy est consommée pour ses propriétés psychostimulantes [46]. Les effets recherchés s'organisent autour de la quête d'une hyperactivité « sociale », c'est une drogue « empathogène » : ouverture d'esprit, confiance en soi, facilitation du rapprochement avec les autres, insouciance, euphorie, exacerbation des sensations [47,48]. Les propriétés psychodysléptiques de l'ecstasy sont inconstantes, souvent méconnues et rarement recherchées par les consommateurs. Rappelons que les effets secondaires sont favorisés par les conditions de consommation de l'ecstasy, essentiellement en raison de l'augmentation de la température ambiante et de la température corporelle [18,49].

Effets secondaires

Les effets secondaires liés à la consommation d'ecstasy peuvent être séparés en effets secondaires mineurs et graves [5]. Les premiers sont attendus et le plus souvent tolérés par les consommateurs. Ils constituent, en quelque sorte, le prix à payer pour avoir les effets recherchés [5]. Les seconds, dont la gravité est méconnue du consommateur, peuvent conduire au décès [39,50,51]. Effets secondaires graves et décès ne sont pas systématiquement liés à un surdosage ou à une consommation chronique. Des décès ont été rapportés pour des prises uniques d'ecstasy ou des doses inférieures à 150 mg. Toutefois, l'augmentation ou la répétition des doses favorise l'émergence de ces manifestations. Le recours à la voie intranasale, voire à la voie intraveineuse, favoriserait aussi la survenue de complications. En dehors de la quantité de toxiques consommée et des conditions de consommation précédemment évoquées, divers facteurs ont aussi été identifiés comme favorisant la survenue d'effets secondaires lors de la consommation d'amphétamines et peuvent ici être considérés. Ainsi, les sujets les plus jeunes seraient pour des raisons de métabolisme enzymatique moins sensibles aux effets de la MDMA. Ce qui pourrait conduire à la consommation de doses plus importantes ou d'associations de toxiques majorant finalement le risque de complications (Tableau 1). Les hommes semblent plus sensibles — encore une fois pour des raisons de métabolisme — à l'hyperthermie et aux complications des amphétamines. Enfin, les antécédents cardiovasculaires favorisent la survenue des complications cardiaques. Il en est de même pour d'autres pathologies comme le diabète, l'insuffisance rénale ou hépatique, l'infection, un état inflammatoire, une dysthyroïdie qui sont des facteurs de risque de complications.

Les **effets secondaires « mineurs »** sont rapportés dans le tableau 2. Ils sont plus désagréables que dangereux. Ils sont le plus souvent bénins et ne nécessitent pas de soins.

Les **effets secondaires graves** sont multiples.

Les troubles psychiatriques, neurologiques et cardiovasculaires sont au premier rang [53]. Comme nous l'avons vu à propos des mécanismes de toxicité, l'hyperthermie tient une place déterminante dans la toxicité clinique des (méth) amphétamines. Expérimentalement, l'administration de MDMA entraîne un syndrome sérotoninergique qui caractérise l'intoxication. Ce syndrome est au premier plan (Fig. 4) [54,55].

L'hyperthermie est quasi constante. Elle peut évoluer vers un tableau comparable à celui de l'hyperthermie maligne associant aux manifestations neurologiques et cardiovasculaires, une rhabdomyolyse, une CIVD et une insuffisance rénale aiguë [56]. Son origine est probablement multifactorielle [18,33]. Lors des soirées « rave », la consommation d'ecstasy reproduit les conditions expérimentales « d'agrégation » et participe à la toxicité de l'ecstasy [28]. Le sujet ne ressent pas la fatigue en raison des effets propres des amphétamines et poursuit un effort physique intense dans un milieu volontiers confiné. Une vasoconstriction cutanée empêche la déperdition thermique par la peau. La déshydratation et les troubles hydroélectrolytiques qui en résultent semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie de ce syndrome malin. Ce mécanisme est similaire à celui rencontré dans l'hyperthermie d'effort.

Troubles neuropsychiatriques : chez l'homme, les effets de la consommation d'ecstasy sur le métabolisme sérotoninergique sont associés à des altérations des performances cérébrales [57]. Des tests spécifiques ont mis en évidence

Tableau 2 Principaux effets secondaires « mineurs » rapportés par les consommateurs de MDMA ($n = 100$). D'après Peroutka et al. [52]

Trismus	75 %
Tachycardie	72 %
Bruxisme	65 %
Sécheresse buccale	61 %
Tremblements	42 %
Palpitations	42 %
Sueurs	38 %
Difficultés de concentration	38 %
Paresthésies	35 %
Insomnie	33 %
Bouffées de chaleur/de froid	31 %
Hypersensibilité au froid	27 %
Hallucinations visuelles	20 %
Autres : mydriase, perte d'appétit, nausées, vomissements, moiteur des mains, envie impérieuse d'uriner	

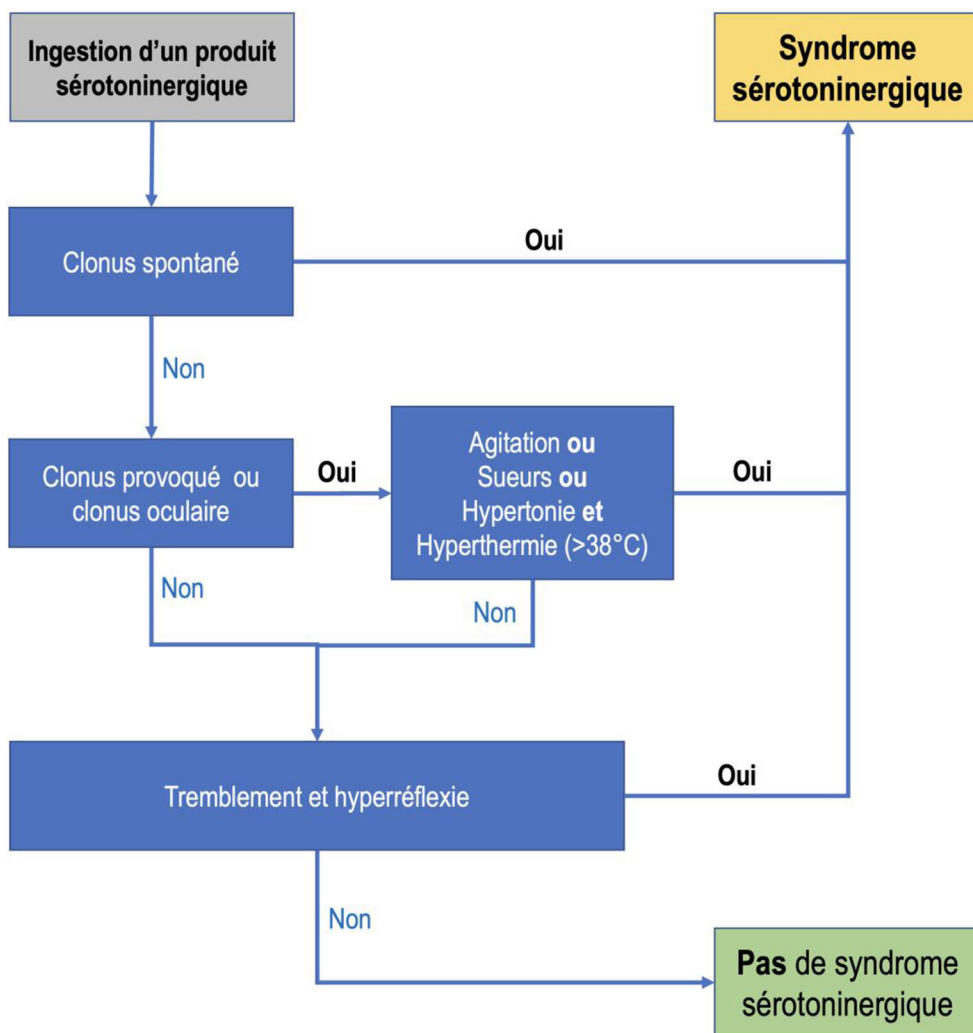


Fig. 4 Critères de Hunter du diagnostic de syndrome sérotoninergique. D'après Dunkley et al. [54] NB : le clonus oculaire se distingue du nystagmus par le fait que les secousses ont une vitesse constante

une dégradation des performances verbales, visuelles, perceptives, psychomotrices et cognitives [58,59]. Cette dégradation des performances semble proportionnelle à l'importance de l'exposition antérieure à l'ecstasy [57,60]. Pour autant, une revue récente retrouvait 450 articles consacrés à la neurotoxicité de l'ecstasy et concluait... que de multiples questions demeuraient non résolues et que des recherches complémentaires étaient nécessaires [3]. La stimulation du système nerveux sympathique observée par ailleurs s'expliquerait par une analogie de structure avec les catécholamines endogènes.

Les troubles psychiatriques sont à type d'agitation, d'attaque de panique, de troubles de l'humeur et de manifestations psychotiques avec hallucinations. Ils constituent le motif de consultation le plus fréquent [61]. Leur survenue est logique, le motif de la consommation de MDMA étant, justement, d'obtenir des effets psychiques.

Parmi les signes neurologiques, les myoclonies et une hypertonie avec une hyperréflexivité sont fréquentes et en partie responsables de la rhabdomyolyse. Des convulsions d'étiologies variables sont possibles, qui peuvent évoluer vers un état de mal. Des accidents vasculaires cérébraux de type ischémique et hémorragique ont été rapportés [52,62,63].

Tachycardie et hypertension artérielle sont des signes cardiovasculaires objectifs d'une prise d'ecstasy [48]. Elles manquent rarement. Syndrome coronaire aigu, collapsus et troubles du rythme cardiaque peuvent conduire au décès [64,65]. Ces derniers représentent la plus fréquente des complications graves. Le collapsus fait généralement suite à une déshydratation d'origine multifactorielle : température ambiante et activité physique, hyperthermie, sudation, déshydratation, etc. Une hypertrophie ventriculaire gauche semble plus fréquente chez les consommateurs de MDMA. Les séries autopsiques révèlent, à l'instar des études

animales expérimentales, une cardiomyopathie avec des zones de nécrose, d'inflammation et de fibrose. Il est considéré qu'une dose unique peut être responsable de nécrose du tissu myocardique, de troubles du rythme ventriculaire et donc d'un décès de cause cardiovasculaire, y compris sur un cœur sain ; la consommation répétée favorisant les lésions tissulaires [64].

Les manifestations respiratoires se résument le plus souvent à une tachypnée, mais des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été décrits. Des pneumothorax et des pneumomédiastins ont été rapportés ainsi que des douleurs thoraciques survenant sans anomalie clinique, avec des examens radiologiques, électrocardiographiques et biologiques normaux [66].

Les troubles hydroélectrolytiques sont d'origine multifactorielle, consécutifs aux manifestations précédentes, à la déshydratation, aux troubles digestifs et peut-être à un effet direct de l'ecstasy sur la sécrétion d'hormones antidiurétiques (ADH) [67].

L'expression clinique de l'hépatotoxicité peut prendre diverses formes [68]. Douleur abdominale, nausées, vomissements, jaunisse, encéphalopathie hépatique, voire coma. Parfois, la traduction de cette toxicité n'est que biologique. Le recours à une transplantation hépatique a été nécessaire dans plusieurs cas. L'hépatotoxicité peut être précoce ou retardée, jusqu'à plusieurs semaines [25,69]. Comme c'est le cas pour la plupart des effets toxiques de la MDMA, les auteurs insistent sur l'absence de corrélation entre dose de MDMA ingérée et hépatotoxicité. Des formes critiques d'hépatotoxicité ayant nécessité une transplantation hépatique et/ou ayant conduit au décès ont été rapportées pour une prise unique d'ecstasy.

Les circonstances pouvant conduire au décès sont donc nombreuses [2,39,45,52,70]. Les troubles du rythme cardiaque sont la principale cause de décès. Certains patients sont décédés en quelques heures dans un tableau d'hyperthermie maligne avec une température centrale atteignant 43,5 °C [71,72]. État de mal convulsif, collapsus, coagulopathie, insuffisance rénale aiguë et hépatite fulminante sont aussi à l'origine de décès lors de consommation d'ecstasy. Il semble par ailleurs que la consommation d'ecstasy soit associée à un risque accru d'accident de la voie publique [70].

Toxicité chronique

Les interrogations sont multiples et persistantes autour des effets d'une consommation chronique de MDMA. Des lésions irréversibles du système sérotoninergique ont été observées chez le primate lors d'une consommation chronique d'ecstasy. Une diminution des performances cognitives a été établie [57,60]. D'autres atteintes, respiratoires, cardiovasculaires ou hépatiques, sont possibles.

Analyse toxicologique

Le dépistage peut se faire dans les urines par un dosage immunoenzymatique qualitatif ou semi-quantitatif. Un dosage quantitatif peut être réalisé par chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à une spectrométrie de masse (ou avec deux spectromètres de masse en tandem ; *gas chromatography/mass spectrometry* [GC/MS] ou *liquid chromatography/mass spectrometry* [LC/MS], voire *liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry* [LC/MS/MS]) sur de nombreuses matrices biologiques, dont le sang, les urines et les cheveux, avec parfois des implications médico-légales. Cette recherche permet de confirmer une prise suspectée. Cependant, le dosage sanguin n'est pas pratiqué en routine. Il n'y a pas de corrélation entre la concentration sanguine de MDMA et la symptomatologie. Quant au « testing » toxicologique des comprimés, pratiqué par certains sur le terrain, il n'a ni la sensibilité ni la spécificité des examens urinaires. En outre, ce « testing » ne doit pas masquer la réalité qui est celle de la toxicité propre à la molécule de MDMA elle-même [73].

Prise en charge

La littérature est riche, grâce aux modèles animaux, pour documenter, au niveau cellulaire et microbiologique, l'effet des amphétamines et tout particulièrement de la MDMA sur l'organisme. La description des présentations cliniques des intoxications aux (méth)amphétamines est aussi bien documentée. Il en est tout autrement de la prise en charge thérapeutique. Comme c'est malheureusement souvent le cas en toxicologie, peu de données et moins encore de données solides sont disponibles [74]. C'est donc le bon sens et l'avis des experts qui prévalent.

Pour le médecin qui prend en charge un patient ayant ingéré de l'ecstasy, la conduite thérapeutique est essentiellement symptomatique, puisqu'il n'existe pas d'antidote. Le traitement de l'hyperthermie, dont nous avons vu qu'elle était directement ou indirectement responsable de l'essentiel des complications, est la pierre angulaire de cette prise en charge. Dans tous les cas, la priorité est au maintien des fonctions vitales. Outre le déshabillage et les mesures habituelles de **refroidissement** physique, le traitement de l'hyperthermie fait appel aux benzodiazépines (voir ci-après), au paracétamol (1 g, trois fois par jour en perfusion) et aux curares qui peuvent aider, dans les cas critiques, en diminuant l'activité neuromusculaire. Le dantrolène (2 à 3 mg/kg en i.v.) a été utilisé. Son efficacité est incertaine. Son indication est discutée [75]. L'utilisation de cyproheptadine, pour ses propriétés antisérotoninergiques, a aussi été rapportée. D'autres molécules ont été positivement testées

chez l'animal comme le carvédilol (un cas clinique chez l'homme) et le pizotifène.

La **réhydratation** et la **correction des troubles hydro-électrolytiques** doivent être précocement associées. Les **benzodiazépines** (diazépam : 10 mg en i.v.) sont incontournables dans ce traitement. Traitement de référence des convulsions, elles sont aussi adaptées au traitement des autres manifestations par un effet myorelaxant, sédatif, hémodynamique et anxiolytique. En présence de troubles psychiatriques et/ou comportementaux aigus et sur la base de travaux expérimentaux chez l'animal, l'utilisation d'autres produits a été proposée parmi lesquels la chlorpromazine (25–150 mg) et l'halopéridol (2–40 mg). Cependant, l'utilisation de neuroleptiques dans un contexte d'hyperthermie nous semble devoir être des plus prudentes. Les benzodiazépines permettent le plus souvent de contrôler la situation. La prise en charge de l'**hypertension artérielle** peut se faire avec les dérivés nitrés ou les inhibiteurs calciques par voie intraveineuse. L'intérêt des α - et des β -bloquants dans cette indication est incertain. L'**épuration digestive**, par lavage gastrique ou charbon activé, n'est indiquée, selon les recommandations actuelles, que si elle est réalisable dans l'heure qui suit l'ingestion. Il n'existe pas d'indication à l'épuration extrarénale — hors insuffisance rénale.

À distance de la prise d'ecstasy, le médecin peut être amené à prendre en charge les accès d'angoisse de la « descente » ou de sevrage. La prescription d'alprazolam (0,5 mg : 1 comprimé, trois fois par jour) ou de clorazépate dipotassique (50 mg : 1 comprimé, deux fois par jour) est indiquée. L'orientation vers une structure de prise en charge des pharmacodépendances, voire vers un psychiatre, peut être indiquée.

Conclusion

La consommation d'ecstasy connaît actuellement une « deuxième vague » après son émergence dans les années 1990. Cette intoxication doit être évoquée devant des manifestations neuropsychiatriques et/ou cardiovasculaires d'apparition brutale chez un sujet jeune. La toxicité n'est pas corrélée à la dose ingérée. Des décès ont été rapportés au décours de la prise d'une dose unique, « habituelle », d'ecstasy. Internet a fondamentalement bouleversé le marché en facilitant l'accès aux drogues de synthèse, dont l'ecstasy. Les médecins urgentistes, potentiellement confrontés aux effets secondaires de l'exposition à ces produits, doivent savoir évoquer cette hypothèse et rechercher une telle consommation.

Liens d'intérêts : Sébastien Beaune déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. Frédéric Lapostolle a été expert et conférencier auprès des laboratoires Astra-Zeneca, Bayer, BMS,

Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Merck-Serono, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Serb, Teleflex.

Références

1. Debruyne D, Monzon E, Perino J, et al (2020) Use of synthetic substances in France and in Europe. *Thérapie* S0040-5957(20) 30129-3
2. Dowling GP, McDonough ET, Bost RO (1987) "Eve" and "Ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 257:1615–7
3. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, et al (2012) Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol* 86:1167–231
4. Rochester JA, Kirchner JT (1999) Ecstasy (3,4-methylenedioxy-methamphetamine): history, neurochemistry, and toxicology. *J Am Board Fam Pract* 12:137–42
5. Lapostolle F, Eliez CA, El Massioui Y, et al (1997) Toxicity of ecstasy. *Presse Med* 26:1881–4
6. Wolff K, Hay Alastair WM, Sherlock K, Conner M (1995) Contents of "ecstasy". *Lancet* 346:1100–1
7. Sherlock K, Wolff K, Hay AW, Conner M (1999) Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 16:194–7
8. Galliot-Guilley M, Sueur C, Lebeau B, et al (1999) Ecstasy and its "counterparts". *Presse Med* 28:358–62
9. Galliot-Guilley M (2004) Drogues de synthèse consommées dans les « rave-parties ». *Ann Pharm Fr* 62:158–64
10. Peck Y, Clough AR, Culshaw PN, Liddell MJ (2019) Multi-drug cocktails: impurities in commonly used illicit drugs seized by police in Queensland, Australia. *Drug Alcohol Depend* 201: 49–57
11. Hill SL, Thomas SHL (2011) Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)* 49:705–19
12. Benjamin A (2018) Les « cocaïne call centers » livrent de la drogue comme des pizzas. *L'Express*. https://www.lexpress.fr/actualite/societe/les-cocaine-call-centers-livrent-de-la-drogue-commes-des-pizzas_1985227.html (Dernier accès le 2 février 2021)
13. Peacock A, Sindicich N, Dunn M, et al (2016) Co-ingestion of energy drinks with alcohol and other substances among a sample of people who regularly use ecstasy. *Drug Alcohol Rev* 35:352–8
14. Vreeker A, Brunt TM, Treur JL, et al (2020) Comparing ecstasy users and non-users in a population-based and co-twin control design across multiple traits. *Addict Behav* 108:106421
15. Lapostolle F, Agostinucci JM, Borron SW (2002) Abuse of epinephrine as a stimulant. *Ann Intern Med* 136:174–5
16. Kelley D (2001) Rave on. Ecstasy use continues to grow & present new problems for EMS. *JEMS* 26:88–9
17. Hoo GWS (2013) The agony with ecstasy: lessons from a recent rave. *J Intensive Care Med* 28:259–61
18. Parrott AC (2004) MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology* 50:329–35
19. Luethi D, Liechti ME (2020) Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol* 94:1085–133
20. Busto U, Bendayan R, Sellers EM (1989) Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet* 16:1–26
21. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al (2010) Distribution and pharmacokinetics of methamphetamine in the human body: clinical implications. *PLoS One* 5:e15269
22. de la Torre R, Farré M, Ortuño J, et al (2000) Non-linear pharmacokinetics of MDMA ("ecstasy") in humans. *Br J Clin Pharmacol* 49:104–9

23. Lim HK, Foltz RL (1989) Identification of metabolites of 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine in human urine. *Chem Res Toxicol* 2:142–3
24. de la Torre R, Farré M, Roset PN, et al (2000) Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 914:225–37
25. Carvalho M, Milhazes N, Remião F, et al (2004) Hepatotoxicity of 3,4-methylenedioxyamphetamine and alpha-methyldopamine in isolated rat hepatocytes: formation of glutathione conjugates. *Arch Toxicol* 78:16–24
26. Carvalho M, Remião F, Milhazes N, et al (2004) Metabolism is required for the expression of ecstasy-induced cardiotoxicity in vitro. *Chem Res Toxicol* 17:623–32
27. Berney-Meyer L, Putt T, Schollum J, Walker R (2012) Nephrotoxicity of recreational party drugs. *Nephrol Carlton Vic* 17:99–103
28. Ramcharan S, Meenhorst PL, Otten JM, et al (1998) Survival after massive ecstasy overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 36:727–31
29. de la Torre R, Farré M, Navarro M, et al (2004) Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet* 43:157–85
30. Mallick A, Bodenham AR (1997) MDMA induced hyperthermia: a survivor with an initial body temperature of 42.9 degrees C. *J Accid Emerg Med* 14:336–8
31. Capela JP, Carmo H, Remião F, et al (2009) Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol* 39:210–71
32. Freedman RR, Johanson CE, Tancer ME (2005) Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 183:248–56
33. Patel MM, Belson MG, Longwater AB, et al (2005) Methylenedioxyamphetamine (ecstasy)-related hyperthermia. *J Emerg Med* 29:451–4
34. Mantle TJ, Tipton KF, Garrett NJ (1976) Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. *Biochem Pharmacol* 25:2073–7
35. Bowyer JF, Tank AW, Newport GD, et al (1992) The influence of environmental temperature on the transient effects of methamphetamine on dopamine levels and dopamine release in rat striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 260:817–24
36. Malberg JE, Seiden LS (1998) Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat. *J Neurosci* 18:5086–94
37. O’Heam E, Battaglia G, De Souza EB, et al (1988) Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxyamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci* 8:2788–803
38. Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR (1984) Further evidence that amphetamines produce long-lasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. *Brain Res* 303:359–64
39. Henry JA (1992) Ecstasy and the dance of death. *BMJ* 305:5–6
40. Andreu V, Mas A, Bruguera M, et al (1998) Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 29:394–7
41. Carvalho M, Pontes H, Remião F, et al (2010) Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. *Curr Pharm Biotechnol* 11:476–95
42. Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ (2008) The effect of long-term repeated exposure to 3,4-methylenedioxyamphetamine on cardiovascular and thermoregulatory changes. *Psychopharmacology (Berl)* 201:161–70
43. Lester SJ, Baggott M, Welm S, et al (2000) Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 133:969–73
44. Campbell GA, Rosner MH (2008) The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1852–60
45. Faria AC, Carmo H, Carvalho F, et al (2020) Drinking to death: hyponatraemia induced by synthetic phenethylamines. *Drug Alcohol Depend* 212:108045
46. Holze F, Vizeli P, Müller F, et al (2020) Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol* 45:462–71
47. Fallon JK, Kicman AT, Henry JA, et al (1999) Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3, 4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) in humans. *Clin Chem* 45:1058–69
48. Kirkpatrick MG, de Wit H (2015) MDMA: a social drug in a social context. *Psychopharmacology (Berl)* 232:1155–63
49. Chen Y, Tran HTN, Saber YH, Hall FS (2020) High ambient temperature increases the toxicity and lethality of 3,4-methylenedioxyamphetamine and methcathinone. *Pharmacol Biochem Behav* 192:172912
50. Schifano F (2004) A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl)* 173:242–8
51. Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH, Bollmann M (2009) Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *J Forensic Sci* 54:478–85
52. Peroutka SJ, Newman H, Harris H (1988) Subjective effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacol* 1:273–7
53. Devlin RJ, Henry JA (2008) Clinical review: major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 12:202
54. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, et al (2003) The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 96:635–42
55. Boyer EW, Shannon M (2005) The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352:1112–20
56. Richards JR, Johnson EB, Stark RW, Derlet RW (1999) Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *Am J Emerg Med* 17:681–5
57. McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA (1999) Cognitive performance in (\pm) 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, “ecstasy”) users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 143:417–25
58. Benningfield MM, Cowan RL (2013) Brain serotonin function in MDMA (ecstasy) users: evidence for persisting neurotoxicity. *Neuropsychopharmacol* 38:253–5
59. Parrott AC (2013) MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational “Ecstasy” users. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1466–84
60. Morgan MJ (1999) Memory deficits associated with recreational use of “ecstasy” (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)* 141:30–6
61. Benazzi F, Mazzoli M (1991) Psychiatric illness associated with “ecstasy”. *Lancet* 338:1520
62. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DGT (2000) Intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *BMJ* 320:1322–4
63. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S (2011). Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav* 1:44–54
64. Bonsignore A, Barranco R, Morando A, et al (2019) MDMA induced cardiotoxicity and pathological myocardial effects: a systematic review of experimental data and autopsy findings. *Cardiovasc Toxicol* 19:493–9
65. Qasim A, Townend J, Davies MK (2001). Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 85:E10

66. Le Floch AS, Lapostolle F, Danhiez F, Adnet F (2002) Pneumomediastinum as a complication of recreational ecstasy use. *Ann Fr Anesth Reanim* 21:35–7
67. Pendergraft WF, Herlitz LC, Thornley-Brown D, et al (2014) Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:1996–2005
68. Cajanding RJM (2019) MDMA-associated liver toxicity: pathophysiology, management, and current state of knowledge. *AACN Adv Crit Care* 30:232–48
69. Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, et al (2013) Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 37:e109–e13
70. Baldock M, Lindsay T (2020) Illicit drugs are now more common than alcohol among South Australian crash-involved drivers and riders. *Traffic Inj Prev* 21:1–6
71. Jahns F-P, Pineau Mitchell A, Auzinger G (2018) Too hot to handle: a case report of extreme pyrexia after MDMA ingestion. *Ther Hypothermia Temp Manag* 8:173–5
72. Maharaj R, Pingitore A, Menon K, et al (2015) Images of the month: MDMA-induced acute liver failure and transient abdominal pneumatosis. *Am J Gastroenterol* 110:963
73. Southey M, Kathirgamalingam A, Crawford B, et al (2020) Patterns of ecstasy use amongst live music event attendees and their opinions on pill testing: a cross sectional study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 15:55
74. Lapostolle F, Alhéritière A (2020) To intubate or not intubate, that is still the question! *Eur J Emerg Med* 7:387–8
75. Grunau BE, Wiens MO, Greidanus M (2010) Dantrolene for the treatment of MDMA toxicity. *CJEM* 12:457–9