

toxi[base]

revue
documentaire

toxisbase: réseau national
d'information et de
documentation sur les
pharmacodépendances.
14, av. Berthelot 69007 Lyon, France.
tel 78 72 47 45.
fax 72 72 93 44

1

1er trimestre 1999

Psychostimulants et Amphétamines

- dossier :
Psychostimulants et amphétaminesP. 1
- sélection thématique
de la base de donnéesP. 17
- thèses en recherche :
Histoire de l'approche psychanalytique
des addictionsP. 43
- épidémiologie :
Vers une évaluation de la politique de
réduction des risquesP. 52
- information, prévention,
réduction des risquesP. 62
- législationP. 71
- actualités congrèsP. 76
- index cumulé 1995 à 1998P. 83

Psychostimulants et amphétamines

Patrick LAURE^{*}, Denis RICHARD^{**}, Jean-Louis SENON^{***}, Sylvain PIROT^{****}

Résumé

Les stimulants et psycho-stimulants sont désormais au second rang des substances illicites consommées dans le monde avec 30 millions d'usagers. Leur consommation est en nette augmentation depuis la fin des années 80, en particulier chez les jeunes pour qui ces substances ont une forte valeur socio-culturelle qui a progressivement supplanté celle de l'héroïne, de la cocaïne ou du crack par exemple. L'apparition de l'ecstasy, le développement du GHB, l'utilisation massive d'amphétamines s'explique par les pratiques festives, la recherche de performance et peu nombreux sont ceux qui imaginent que leur usage peut être dommageable pour la santé. Pourtant l'usage des stimulants n'est pas récent, comme le montre l'utilisation à grande échelle d'amphétamines durant la seconde guerre mondiale, dans d'autres conflits ou dans la société Japonaise d'après guerre. Cet article présente une revue des usages socio-culturels, de la pharmacologie cellulaire et clinique et des effets des substances suivantes : amphétamines, méthylphénidate, anorexigènes, ecstasy, GHB, khât. Les approches de prévention de l'usage et de l'abus des stimulants sont encore peu développées, du moins en France, et doivent combiner la réduction des risques et une démarche d'éducation à la santé. Cet article présente une bibliographie TOXIBASE de 32 références.

Les stimulants et les psychostimulants sont emblématiques de l'évolution des modes de consommation et de la recherche d'addiction, du moins dans les pays dits "développés". L'augmentation rapide de leur consommation est symptomatique de changements de fond dans la sociologie des addictions: recherche de plaisir, collectif et festif avec l'ecstasy, identitaire et individualisé avec les amphétamines, qui témoignent chacun de la difficulté du sujet à maintenir son statut social (le culte de la performance sportive ou intellectuelle) et son adhésion à une société toujours plus exigeante, voire sa capacité à masquer les troubles psychiques (ne sera cependant pas abordé dans cet article les problèmes posés par l'usage détourné des médicaments).

D'une façon générale, la consommation de produits en dehors d'une indication thérapeutique est initialement déterminée soit par la recherche de la performance, soit par la recherche de sensations physiques ou intellectuelles, ces déterminants pouvant, par ailleurs, s'avérer complémentaires.

L'usage de stimulants s'inscrit parfaitement dans cette thèse, même si les acteurs de santé -entre autres- ont souvent tendance à occulter l'aspect performance. Sans doute le connaissent-ils mal et, d'ailleurs, ils ne sont pas formés à le prendre en compte. D'autant plus que le fait d'être performant fait rarement l'objet d'une connotation négative et peu nombreux sont ceux qui imaginent que l'usage de produits dans ce contexte pourrait être dommageable en terme de santé ou de société.

^{*} Médecin et sociologue. Enseignant à l'Université de Nancy I. A publié plusieurs ouvrages sur les stimulants et le dopage

^{**} Pharmacologue. Chef de service au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers

^{***} Psychiatre au CHU et au Centre Hospitalier Henri Laborit et Professeur à l'Université de Poitiers

^{****} Pharmacologue. Association pour la neuro-psychopharmacologie, Paris

- 2 D'ailleurs, les acteurs de santé sont volontiers des consommateurs : aux Etats-Unis, 7,7% des médecins qui ont utilisé de la cocaïne au cours de l'année écoulée l'ont fait pour se rendre plus performants, de même pour 18,2% des consommateurs d'amphétamines ⁽¹⁾.

Cette situation explique en particulier pourquoi les "toxicomanies" font l'objet d'actions de prévention et de soins, tandis que les conduites dopantes, sociales ou sportives, se banalisent insidieusement. Cet article présente une revue des usages socio-culturels, de la pharmacologie cellulaire et clinique et des effets des substances suivantes: amphétamines, méthylphénidate, anorexigènes, ecstasy, GHB, khât.. Il ne traite pas de la cocaïne (le dossier de la Revue Toxibase n°2/1996 y étant consacré) ni du tabac (qui fera l'objet d'un prochain dossier de la revue).

1. Epidémiologie

Comme pour tous produits dont l'usage est illicite, il est difficile d'établir la prévalence, l'incidence, voire de décrire les facteurs de risque, de la consommation de stimulants comme les amphétamines et l'ecstasy. Les valeurs disponibles représentent, en général, des estimations de l'usage (après enquêtes en population générale, scolaire ou autres) et des analyses de l'offre (saisies et trafic).

En juin 1998, selon les Nations Unies, les stimulants de type amphétaminique étaient au second rang des substances illicites dans le monde (30 millions de consommateurs).

Dans la plupart des pays d'Europe, la prévalence moyenne au cours de la vie de l'usage d'amphétamines chez les adolescents (jusqu'à 18 ans) est de l'ordre de 0,5 à 4%, plus élevée chez les garçons que chez les filles. La prévalence de la consommation au cours de l'année écoulée est plus faible de 1 à 2 points. Chiffres moyens un peu supérieurs en Asie, notamment du sud-est.

Ainsi, on compterait 4% d'usagers dans certains lycées de Taï wan, pays où la métamphétamine est la principale substance illicite consommée, y compris dans les milieux professionnels pour lutter contre la fatigue. Par exemple, en 1991, le Ministère de la Santé Publique a analysé 9923 échantillons de sang chez des conducteurs : 36,6% se sont avérés positifs aux amphétamines. Parmi les usagers, 46,0% étaient chauffeurs de poids-lourds et 21,9% étaient chauffeurs de bus ⁽²⁾. La métamphétamine serait impliquée dans plus de 6% des décès chez les jeunes de Taï wan ⁽³⁾.

Aux Etats-Unis, c'est ce même produit qui domine, surtout à l'Ouest (11,5% d'usagers au moins une fois dans leur vie). Par exemple, en Arizona, c'est le produit le plus consommé avec l'héroïne (dans certaines grandes villes, il profiterait du déclin du crack). Dans le Missouri, on la surnomme "cocaïne du plouc". Dans d'autres états, comme au Texas, les pédiatres s'inquiètent du nombre croissant d'intoxications involontaires par la métamphétamine chez les enfants ⁽⁴⁾.

Une étude de 1991, aux Etats-Unis, établit le profil de l'usager : un homme (3,4% d'usagers contre 1,9% chez les femmes), âgé de 26 à 34 ans (5,1%), sans emploi (6,1% d'usagers contre 3,5% chez les actifs à temps complet), ayant fréquenté l'université. En Italie du sud, certains

¹ Hughes P. H., Brandenburg N., Baldwin D. C. et al. Prevalence of substance use among US physicians. J Am Med Assoc 1992;267:2333-9.

² Pidetcha P., Congpuong P., Putriprawon T. et al., Screening for urinary amphetamine in truck drivers and drug addicts. J Med Assoc Thai 1995;78:554-8.

³ Shaw K.P., Human methamphetamine-related fatalities in Taiwan during 1991-1996. J Forensic Sci 1999;44:27-31.

⁴ Kolecki P., Inadvertent methamphetamine poisoning in pediatric patients. Pediatr Emerg Care 1998;14:385-7.

- 3 font état d'une consommation élevée chez les sujets sortant de prison ⁽⁵⁾. La plupart des usagers de stimulants, selon une étude britannique ⁽⁶⁾, n'a jamais eu maille à partir avec les services de police ou les associations d'aide aux toxicomanes (65% des sujets). En outre, 79% d'entre eux ne réclament aucune assistance particulière et disent ne pas être préoccupés par leur consommation. A signaler un usage particulier : celui des alpinistes de moyenne montagne ⁽⁷⁾. En 1993, une série d'analyse d'urine auprès de 253 sujets de sexe masculin, âgés en moyenne de 38 ans, après l'arrivée au sommet, a révélé la présence d'amphétamines dans 7,1% des échantillons provenant de sujets ayant gravi un sommet de plus de 3300 mètres d'altitude. Les tests sont plus souvent positifs chez les touristes : 7,5% contre 0,7% chez les autochtones.

Le nombre des saisies mondiales est en augmentation régulière et 95% sont effectuées en Europe (soit 1,6 tonnes en 1997, selon Interpol), essentiellement au Royaume-Uni (environ 700 kg). Dans l'Union Européenne, la quantité saisie est passée de 0,16 à 1,6 tonnes entre 1988 et 1995 selon l'OEDT⁽²⁹⁾.

Quant à l'ecstasy, l'incidence de sa consommation semble en augmentation, en particulier en Europe depuis 1990 (Royaume-Uni, Espagne, Pays-Bas). Sa prévalence d'usage au cours de la vie y est de l'ordre de 2 à 8% chez les adolescents, plus faible de quelques points pour l'usage régulier. Une récente étude, menée auprès de 3021 jeunes de 14 à 24 ans à Munich, montre que 4% des garçons et 2,3% des filles ont consommé de l'ecstasy en 1995. Quant aux amphétamines et analogues, ces valeurs sont respectivement de 3,6% et 1,6% ⁽⁸⁾. En Espagne, une étude trouve 4,5% d'usagers occasionnels chez les 16-40 ans et 0,6% de consommateurs réguliers, cet usage étant volontiers associé à celui de crack, de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne ⁽⁹⁾. Mais c'est en Irlande que, chez les 15-16 ans, cet usage serait le plus élevé en Europe (11% chez les garçons) ⁽¹⁰⁾. D'une façon générale, il semble que le recours à l'ecstasy intervienne seulement après avoir essayé d'autres produits et plus particulièrement l'alcool, le tabac ou le cannabis.

Parmi les clients des discothèques, le pourcentage d'usager est plus important que dans la population générale. Par exemple, en 1995, 52% à Amsterdam et, dans le nord-est de l'Italie, selon les clubs, la moyenne est de 9 à 65% d'usagers ⁽¹¹⁾. Plus d'un million de gélules seraient consommées en France toutes les semaines et près de 500 000 comprimés par week-end au Royaume-Uni. A Berlin, une étude de 1997 auprès de 1674 participants à des soirées techno montre que 49% ont déjà utilisé de l'ecstasy, 44% des amphétamines et 31% de la cocaïne ⁽¹²⁾. En 1996, un travail auprès de 135 participants, âgés en moyenne de 24 ans, à des *raves* à Glasgow montre 91% d'usagers dont 87% au moins une fois au cours de l'année précédente, la première prise ayant eu lieu à l'âge de 21 ans en moyenne ⁽¹³⁾.

Selon l'OEDT, entre 1988 et 1995 le nombre de doses d'ecstasy saisies dans l'Union Européenne est passé de moins de 10 000 à 2,6 millions. En 1997, les principales saisies ont eu lieu au Royaume-Uni (453 kg), mais la quantité saisie progresse rapidement dans d'autres pays.

⁵ Reccia L., Rocco A., Lioniello M. et al., Amphetamine misuse in southern Italy. *Br Med J* 1995;311:1433.

⁶ Robson P., Bruce M., A comparison of 'visible' and 'invisible' users of amphetamine, cocaine and heroin: two distinct populations? *Addiction* 1997;92:1729-36.

⁷ Röggl G., Röggl M., Zeiner A. et al., Amphetamindoping beim Freizeitbergsteigen in mittlerer Höhenlage in den Alpen. *Schweiz Z Sportmed* 1993;41:103-5.

⁸ Schuster P., Lieb R., Lamertz C., Wittchen H. U., Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Results from a community study. *Eur Addict Res* 1998;4:75-82.

⁹ de la Fuente de Hoz L., Rodríguez Arenas M. A. et al., Epidemiology of designer drug use in Spain. *Med Clin* 1997;108:54-61.

¹⁰ Hibbel B., Anderson N., Bjarnason T. et al., The 1995 ESPAD report. Alcohol and other drug use among students in 26 European countries. Stockholm: Pompidou Group at the Council of Europe, 1997.

¹¹ New Trends in Synthetic Drugs in the European Union, EMCDDA, 1998, 135 p.

¹² Tossman P., Heckmann W., Drug affinity of youths in the techno party scene - preliminary results. Berlin : SPI Research, 1997.

¹³ Forsyth A. J. M., Places and patterns of drug use in the Scottish dance scene. *Addiction* 1996;91:511-21.

- 4 Par exemple, dans la région Asie-Pacifique : aucune en 1993 et 54 kg en 1997. En France, selon l'OCRTIS, le nombre d'interpellations pour usage d'ecstasy a été multiplié par 9 entre 1993 et 1997, essentiellement des hommes (86% des cas, âgés de 18 à 25 ans (72% des interpellations). Quant aux saisies de produit ⁽¹⁴⁾, passant de 14 000 doses en 1992 à 350 000 en 1996 et 199 000 en 1997 (baisse peut-être liée au renforcement de la clandestinité du trafic), elles indiquent que l'ecstasy provenait des Pays-Bas (dans 74% des cas en 1997) à destination de la France même (pour 30% des doses saisies), mais aussi du Royaume-Uni (pour 25%) et de l'Espagne (pour 20%).

2. Les stimulants : pharmacologie, effets, histoire et pratiques socio-culturelles

2.1. Les amphétamines

2.1.1. Histoire et pratiques socio-culturelles

L'ancêtre commun de toutes les amphétamines est l'alcaloïde du ma-huang, une plante utilisée depuis plusieurs millénaires en Chine.

En 1895, le chimiste Nagajasi Nagai en extrait l'éphédrine, dont les vertus stimulantes excitent, notamment, la communauté médicale. Purifiée par Chen en 1923 ⁽¹⁵⁾, elle est immédiatement utilisée en thérapeutique et, en 1931, sert de support à Allès pour la synthèse de la benzédrine, première d'une longue série d'amphétamines : dexédrine, méthylamphétamine, etc.

D'emblée, les médecins prescrivent ces substances comme produit de substitution de la cocaïne, en raison d'effets voisins, mais aussi en traitement de l'asthme, de la narcolepsie, de l'obésité et autres indications rhinologiques.

Rapidement, leur pouvoir stimulant est aussi utilisé pour contrecarrer la fatigue. En 1939, un rapport de la Société des Nations ⁽¹⁶⁾ estime qu'elles améliorent de 30% la capacité de travail d'un sujet somnolent et fatigué. Travailleurs de force, enseignants, médecins, militaires, sportifs, routiers, juristes et autres étudiants sont autant de catégories socioprofessionnelles qui en usent largement, voire en abusent, parfois au détriment de leur vie.

La fin du conflit signe le développement mondial de l'usage des amphétamines. En effet, les soldats démobilisés trouvent légitime d'en poursuivre l'utilisation, même si cet engouement est vite suivi par de nombreuses intoxications. Il faut dire que ces produits sont peu onéreux et faciles à obtenir : en France, ils sont en vente libre jusqu'en juin 1955. Aux Etats-Unis, bien que la Food and Drugs Administration réglemente leur délivrance dès 1938, les amphétamines circulent largement dans des réseaux de distribution parallèles.

C'est au Japon qu'a lieu la première épidémie de dépendance aux amphétamines. Dès 1942, les soldats, marins, aviateurs, infirmières et personnels des usines d'armement nippons reçoivent, plus ou moins contraints, de la méthamphétamine ⁽¹⁷⁾. A la fin de la guerre, le stock considérable d'amphétamines est écoulé en officines, sans ordonnance, comme simples anti-asthéniques. Une vaste campagne en fait la promotion et leur usage se répand comme une traînée de poudre dans l'ensemble de la population entre 1947 et 1948. Mais certains se montrent vite peu satisfaits de l'efficacité des produits et augmentent les doses et/ou optent pour la voie injectable, d'abord en sous-cutané puis en intraveineux ⁽¹⁸⁾. Dès 1950, le Japon promulgue une loi régulant la production et la distribution des amphétamines. Mais l'incidence de psychoses à la méthamphétamine augmente brutalement entre 1951 et 1952. De plus, des

¹⁴ La première saisie en France date de 1987.

¹⁵ Schmidt C. F., Ephedrine and other drugs of China. Atlanta Med J 1926;29:441-3.

¹⁶ Bøje O., Le doping. Bul Org Hyg SDN 1939;8:472-505.

¹⁷ Tatetsu S., Goto A., Fujiwara T., The methamphetamine psychosis. Tokyo: Igakushoin, 1956.

¹⁸ Konuma K., Use and abuse of amphetamines in Japan. In: Cho A. K., Segal D. S. Amphetamine and its analogs. San Diego, CA:Academic Press, 1994.

- 5 produits illicites approvisionnent rapidement le marché parallèle, dont beaucoup ne contiennent d'ailleurs pas d'amphétamine mais de la caféine, de l'antipyrine et autres éphédrines.

En Europe, dans les années 1960, le succès de ces stimulants en milieu sportif est tel que les accidents liés à une consommation abusive deviennent monnaie courante. Ce qui incite les autorités à organiser un colloque européen contre le dopage, en janvier 1963 à Uriage-les-Bains (France). Dans les autres activités humaines, en dehors d'indications thérapeutiques, les amphétamines poursuivent leur carrière. Notamment chez les militaires, qui continuent d'y recourir pour leurs vertus stimulantes. Pendant la guerre du Golfe, 65% des pilotes américains ont reconnu utiliser des amphétamines et parmi ces usagers, près de 61% ont jugé cette consommation essentielle au bon déroulement des opérations ⁽¹⁹⁾.

2.1.2. Pharmacologie cellulaire

Les amphétamines sont des agonistes sympathomimétiques indirects. Elles exercent leur activité directement sur les neurones utilisant la noradrénaline et la dopamine comme neuromédiateurs; certaines d'entre elles (l'ecstasy -cf. infra - et autres phényléthylamines) ont une action préférentielle et presque spécifique sur les neurones à sérotonine.

Dans tous les cas, les amphétamines agissent sur la libération de ces neuromédiateurs: elles les déplacent de leurs sites de stockage (les vésicules contenues au sein même du cytoplasme des neurones) et augmentent massivement leur libération dans la synapse grâce au fonctionnement inversé du transporteur localisé sur la membrane du neurone - les amphétamines " vidangent " littéralement les cellules de leur contenu en neuromédiateur. Ces stimulants de l'éveil ont donc en commun la propriété d'épuiser les neurones, expliquant que les effets psychostimulants et anorexigènes soient temporaires, et ne perdurent que pendant le temps où l'activité de certains réseaux de neurones du cerveau est amplifiée par le recrutement (sous l'effet de la drogue) de toute la quantité de neurotransmetteur disponible dans la cellule.

2.1.3. Pharmacologie clinique

Les effets de l'administration d'amphétamines persistent en général trois à six heures: ils sont donc sensiblement plus prolongés que pour la cocaïne, pour laquelle ils persistent 0,5 à 1 heure. La méthamphétamine sous forme fumée donne des effets encore plus prolongés.

L'administration d'amphétamines expose à des risques somatiques comme psychiques. Au plan somatique, les amphétamines accélèrent le rythme cardiaque, d'où hypertension artérielle avec risque d'hémorragies (cerveau, poumon), et troubles du rythme. De plus, elles ont une action vasoconstrictrice qui aggrave encore l'hypertension. Elles accélèrent aussi le rythme respiratoire mais dilatent par contre les bronches. La tolérance au produit tend toutefois à limiter l'incidence des effets physiques.

Au plan psychique, les amphétamines réduisent le sommeil ou, souvent, l'empêchent totalement. Elles augmentent de façon temporaire la vigilance et limitent la sensation de fatigue. Elles déterminent une anorexie (expliquant leur utilisation comme produits anorexigènes).

Leurs effets euphorisants et stimulants expliquent la consommation d'amphétamines par des étudiants ou des sportifs. Ces manifestations sont rapidement suivies d'une phase d'abattement, avec irritabilité, dépression, lassitude et parfois réactions d'agressivité.

La toxicité des amphétamines ainsi que la forte dépendance psychique qu'elles sont susceptibles d'entraîner expliquent que les molécules les plus puissantes soient inscrites en France sur la liste des stupéfiants depuis l'arrêt du 2 octobre 1967 (les exonérations dont elles bénéficiaient, leur permettant d'être vendues sans ordonnances, avaient été supprimées en 1955), et ce bien qu'elles ne fassent pas à l'époque l'objet d'une inscription internationale sur la liste des stupéfiants.

¹⁹ Emonson D. L., Vanderbeek R. D., The use of amphetamines in U.S. Air Force tactical operations during Desert Shield and Storm. *Aviat Space Environ Med* 1995;66:260-3.

INTOXICATION AIGUË. L'intoxication aiguë par les amphétamines évoque l'intoxication par la cocaïne: les signes sympathomimétiques dominent. La toxicité est variable selon la réponse individuelle et des cas mortels ont été signalés au décours de l'ingestion de quantités réduites de produit. L'intoxication se traduit par une hyperactivité désordonnée, avec état confusionnel, angoisse et parfois illusion sensorielles (hallucinations). Les signes somatiques sont nombreux: hypertension artérielle, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, sueurs, mydriase bilatérale, hypertonie généralisée, trismus, douleurs abdominales, nausées et vomissements. Des manifestations psychiques se surajoutent au tableau: état délirant aigu, maniaque, paranoïa, avec agressivité (violence, suicide). Le décès peut survenir par trouble du rythme cardiaque, tachycardie ou spasme des coronaires (infarctus). Les accidents artériels (hémorragie cérébrale ou pulmonaire) sont relativement fréquents. On a décrit épisodiquement des rhabdomyolyse, une anurie par nécrose des tubules rénaux.

Des intoxications fulminantes ont été décrites chez des personnes transportant des sachets d'amphétamines dans leur tube digestif. Dans ce cas, l'intoxication induit en quelques minutes un coma agité, convulsif, avec hyperthermie et décès par collapsus cardio-vasculaire.

Le traitement de l'intoxication par amphétamines impose un lavage gastrique ou l'ingestion de fortes quantités de charbon actif, qui fixe le toxique et l'empêche de gagner le sang. Lorsque la fonction rénale est préservée, il est possible d'acidifier l'urine pour accélérer l'élimination de la drogue. Le traitement est, par ailleurs, symptomatique: administration de tranquillisants ou de neuroleptiques, hydratation, contrôle de l'hyperthermie, administration d'anticonvulsivants et d'hypotenseurs en cas de besoin.

INTOXICATION CHRONIQUE. Le potentiel addictif des amphétamines est particulièrement élevé, quoique variable selon la molécule considérée. Les sujets consommant régulièrement de tels produits sont caractérisés par une euphorie, une activité maniaque, des altérations du jugement, une augmentation de leur sexualité, une agressivité parfois accompagnée parfois d'actes violents, auto- ou hétéro-agressifs. L'action anorexigène des produits se traduit par un amaigrissement. Les insomnies sont souvent traitées par usage de barbituriques.

2.2. Les anorexigènes et les autres

2.2.1. Les anorexigènes

Les amphétamines diminuent la sensation de faim et leur vertu stimulante permet de lutter contre la fatigue liée à une restriction alimentaire parfois drastique. Raison pour laquelle elles ont été utilisées pour lutter contre l'obésité et rapidement détournées de cette indication pour ne perdre que quelques kilos jugés superflus.

Pendant longtemps, les médecins utilisent l'amfépramone, en préparation magistrale et, dès 1970 en France, sous forme de spécialité pharmaceutique (Préfamone® et autres). Afin d'accroître leur efficacité, certains leur ajoutent des diurétiques et des extraits thyroïdiens. Cette association, connue sous le nom de "triade assassine", est interdite en 1980. En 1995, une étude multicentrique ⁽²⁰⁾ établit un lien potentiel entre la prise d'anorexigènes et la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire. Immédiatement, en France, la prescription de ces produits est strictement encadrée. Mais dans d'autres pays, comme en Belgique, des praticiens continuent un temps de les prescrire. Et surtout, une substance fait fureur aux Etats-Unis : la dexfenfluramine (Redux®, Isoméride® en France). Dès son autorisation par la Food and Drugs Administration, fin avril 1996, il s'en serait vendu 1,5 millions de boîtes en quelques mois. Cet

²⁰ Thomas S. H., Butt A.Y., Corris P. A. et al., Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995;74:660-3.

- 7 anorexigène complète deux autres produits, existants depuis 1959 et 1973, la phentermine et la fenfluramine respectivement, dont l'association est connue sous le sobriquet "fen-phen" ⁽²¹⁾. Cela dit, depuis la survenue de valvulopathies cardiaques chez des patientes consommant ces substances (plus de 100 cas recensés mi-1997), la FDA incite à la prudence. En France, la commercialisation de dexfenfluramine et de fenfluramine est suspendue fin 1997 et, début 1998, l'Agence du Médicament émet des recommandations quant à la surveillance des patients ayant été exposés à l'une ou l'autre de ces molécules.

2.2.2. Le méthylphénidate

Autre utilisation, remise au goût du jour, des amphétamines : le traitement du syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention. Cette pathologie, dont l'existence est controversée, se caractérise schématiquement par des enfants, surtout des garçons (9 pour 1 fille), toujours en mouvement, ne pouvant pas rester longtemps assis, incapables de soutenir leur attention, facilement distraits et impulsifs. L'un des traitements les plus employés consiste en deux dérivés d'amphétamines : la dexamphétamine (Dexédrine®) ou le méthylphénidate (Ritaline®). Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central qui augmente la concentration des monoamines (dopamine, noradrénaline) dans l'espace synaptique, comme les amphétamines. Son profil pharmacologique est d'ailleurs très proche de celui de la dexamphétamine. Le méthylphénidate est commercialisé en France (Ritaline®) et a le statut de stupéfiant soumis à la règle des 28 jours. la prescription initiale, renouvelée chaque année, doit émaner d'un spécialiste hospitalier (neurologue, psychiatre, pédiatre).

Aux Etats-Unis, le nombre d'enfants traités avec ces produits a été multiplié par trois en vingt ans et cette tendance se poursuit ⁽²²⁾. Actuellement, trois millions d'enfants et d'adolescents en recevraient des doses quotidiennes, afin, selon les prescripteurs et/ou les parents, d'améliorer leurs résultats scolaires et de garantir leur avenir. Les effets bénéfiques de ce traitement restent, globalement, à démontrer. A court terme, il semble que le méthylphénidate améliore le comportement scolaire (plus que les performances scolaires) et les relations avec les autres, sans pour autant qu'une meilleure intégration sociale dans un groupe d'enfants soit démontrée. A long terme, c'est l'inconnu et on ignore d'ailleurs la durée optimale de traitement. En revanche, les effets indésirables sont patents. Par exemple, un travail mené auprès d'enfants hyperkinétiques suivis pendant 3 à 5 ans, montre dans 20 à 30% des cas l'apparition de conduites antisociales et de toxicomanies imputables aux amphétamines ⁽²³⁾. De plus, certains n'hésitent pas à consommer ces produits en dehors de leurs indications médicales ⁽²⁴⁾, ce qui favorise le trafic et la revente dans les cours d'écoles aux Etats-Unis. Ainsi, près de 60% des élèves de l'état de Wisconsin auraient été sollicités par des tiers pour qu'ils leur revendent leurs médicaments ⁽²⁵⁾.

2.2.3. L'ecstasy

Histoire et pratiques socio-culturelles

L'ecstasy est un dérivé de l'amphétamine (MDMA : méthylène-dioxyméthamphétamine, aussi appelée X, love drug, Adam, love pill), synthétisé en 1912 par le laboratoire allemand Merck Pharmaceutical Compagny et expérimenté en 1914 comme anorexigène. Les volontaires, féminines, qui le testent, lui trouve des effets curieux et par prudence, le produit n'est pas

²¹ A ne pas confondre avec "herbal fen-phen", qui ne contient, en général, que de l'éphédrine et de la caféine.

²² Safer D. J., Krager J. M., The increased rate of stimulant treatment for hyperactive/inattentive students in secondary schools. *Pediatrics* 1994;4:462-4.

²³ Hechtman L, 1985. Adolescent outcome of hyperactive children treated with stimulants in childhood: a review. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:178-91.

²⁴ Fox A. M., Rieder M. J., Risks and benefits of drugs used in the management of the hyperactive child. *Drug Saf* 1993;9:38-50.

²⁵ Musser C. J., Ahmann P. A., Theye F. W., et al., Stimulant use and the potential for abuse in Wisconsin as reported by school administrators and longitudinally followed children. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:187-92.

- 8 commercialisé. Vers 1960, les militaires américains l'emploient à nouveau, pour stimuler l'éveil des troupes. Dix ans plus tard, les psychothérapeutes le proposent à leurs patients pour les aider à s'exprimer, tandis que les Yuppies (Young Urban Professional), y puisent l'énergie qu'ils tiraient, auparavant, de la consommation de cocaïne. D'autres, notamment les adeptes du New-Age, l'utilisent pour mieux s'aimer et se sentir d'avantage en harmonie avec le monde ⁽²⁶⁾. Dans les années 1980, le produit arrive en Angleterre où il est consommé dans les boîtes de nuit. Depuis, il connaît un succès certain auprès des adolescents et des jeunes adultes, d'abord dans quelques clubs de musique *house* et *soul* de New York, Détroit, Chicago, puis sur les plages d'Ibiza en Espagne. Rapidement, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande son inscription sur la liste des stupéfiants, ce qui est fait en juillet 1986, en France.

Deux enquêtes menées l'une en 1997 à Paris et Lille par l'Institut de Recherche en Epidémiologie de la Pharmacodépendance (IREP) et l'autre en 1998 à Bordeaux par le Comité d'Etudes et d'Information sur les Drogues (CEID), permettent de dresser un profil de l'utilisateur : plutôt de sexe masculin, âgé en moyenne de 26 ans, célibataire, de niveau baccalauréat ou plus, actif ou étudiant.

L'ecstasy est volontiers consommée en groupe, pour ses effets stimulants, désinhibants et euphorisants, dans les fêtes privées, les soirées raves, en boîte de nuit ou en concert. En général, les usagers sont polyconsommateurs, surtout de cannabis et d'alcool. Mais des consommations "solitaires" existent également.

L'un des problèmes posés par l'ecstasy, outre ses effets indésirables, est la continuelle variation de sa composition, entre autres pour tenter d'échapper à la répression : le temps que les Pouvoirs publics saisissent, analysent puis interdisent tel lot de comprimés, d'autres ont déjà envahi le marché. C'est le cas, par exemple, de la MDEA (méthylène-dioxyéthylamphétamine) et, plus récemment de la MBDB (N-méthyl-benzodioxazolylbutanamine) et du Nexus (2-CB : 4-bromo-2,5 diméthoxyphényléthylamine). S'y ajoutent également, à dose variable, des substances comme la strychnine, la kétamine, la testostérone, la caféine et autre LSD.

Cette incertitude concernant la composition des comprimés rend certains usagers circonspects et permet à quelques associations de proposer, sur les lieux des raves, des actions de prévention et une analyse qualitative succincte des produits.

A noter qu'on trouve beaucoup d'informations à propos de l'ecstasy sur Internet. De nombreux sites proposent en effet des témoignages d'usagers, des listes d'effets indésirables et autres façons de le consommer. Voire, parfois, le mode d'emploi pour synthétiser soi-même le produit, à condition d'avoir de sérieuses connaissances en chimie (les formules énoncées comportent parfois des erreurs pouvant entraîner la synthèse de produits volatils toxiques ou explosifs) et de pouvoir se procurer les substances de base.

Pharmacologie cellulaire

L'ecstasy (MDMA) agit essentiellement sur les neurones sérotoninergiques, neuromédiateur impliqué notamment dans la régulation des affects et de l'humeur ainsi que dans le contrôle de l'impulsivité. Elle entraîne une libération massive de la sérotonine, une inhibition de sa synthèse et un blocage de sa recapture par le neurone émetteur.

Cette action est associée à ses effets psychotropes. Cette première phase est suivie d'une déplétion corticale en sérotonine (" vidange des neurones "), maximale entre la 6ème et la 18ème heure puis normalisée en 24 heures. Les états dépressifs qui suivent la prise de MDMA pourraient être associés à cette diminution de la concentration en sérotonine au niveau cérébral. De même, l'hyperthermie, constituant l'une des conséquences péjoratives les plus graves de l'usage de MDMA, évoque le syndrome d'hypersérotoninergie décrit au décours de l'usage de

²⁶ Watson L, Beck J., New-aged seekers: MDMA use as an adjunct to spiritual pursuit. J Psychoactive Drugs 1991;14:133-5.

- 9 certains médicaments actifs sur la synapse sérotoninergique comme les antidépresseurs du groupe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (I.R.S.) notamment.

Une baisse de la concentration en sérotonine, qui peut se poursuivre plusieurs semaines, commence environ 24 heures après la prise. Cette phase à long terme, étudiée chez les rongeurs et les primates, est associée à une diminution de la fonction sérotoninergique par dégénérescence des neurones et à une chute rapide de l'activité d'un enzyme catalysant la synthèse de la sérotonine dans les neurones, la tryptophane-hydroxylase. L'inhibition enzymatique étant irréversible, l'activité n'est restaurée que deux semaines plus tard par la synthèse de nouvelles enzymes. Cette altération serait provoquée par un des métabolites de la MDMA qui oxyderait l'enzyme. Cette baisse d'activité enzymatique expliquerait en partie la diminution de la synthèse de sérotonine observée après la prise de MDMA et les différents effets psychiatriques qui en découlent.

Chez le rat soumis à l'administration chronique de MDMA, l'analyse histologique met en évidence une destruction sélective des terminaisons sérotoninergiques, à des doses toutefois plus élevées que celles induisant des effets psychotropes dans l'espèce humaine. Il ne semble pas que les réseaux dopaminergiques ou noradrénergiques soient concernés. Cet effet est également retrouvé chez les primates, mais à des doses bien moindres. L'amplitude et la dégénérescence sont dans ce cas nettement plus marquées. Les lésions sérotoninergiques induites par la drogue diffèrent selon les zones du cerveau. Le cortex frontal est particulièrement touché. Une possibilité de repousse des neurones détruits est décrite chez le rat, mais la réinnervation est en ce cas anarchique. Il en est de même chez les primates: l'atteinte semble en partie irréversible.

La MDMA perturbe également la transmission médiée par la dopamine et la noradrénaline. Son effet sur ces deux neuromédiateurs reste toutefois quantitativement faible. De plus, la libération de la sérotonine sous l'effet de la MDMA induit une augmentation de la libération de dopamine par interactions entre les neurones sérotoninergiques et les neurones dopaminergiques. Cette action dopaminergique pourrait expliquer la survenue possibles de signes similaires à ceux des psychoses amphétaminiques.

La MDMA a par ailleurs une affinité pour les récepteurs adrénergiques de type α_2 qui pourrait expliquer les effets cardio-vasculaires de la drogue. Elle perturbe, d'une façon analogue à celle décrite pour les amphétamines classiques, les régulations qu'exerce le système neurovégétatif périphérique sur le coeur et les résistances vasculaires.

Pharmacologie clinique / effets psychiques

La structure de la MDMA est proche à la fois de la mescaline et de l'amphétamine. Son action est double: essentiellement psychostimulante et légèrement psychodysléptique. Contrairement à une opinion répandue, la MDMA, drogue dite "récréative", n'est pas un aphrodisiaque, mais son usage permet une levée des inhibitions sociales avec une augmentation de la sensualité et des besoins de contacts tant intellectuels que physiques, associée à une diminution de l'anxiété et du caractère défensif (elle devait initialement être dénommée "empathy"). Cette utilisation conviviale liée à l'accroissement de la sensualité qu'elle peut provoquer, lui vaut parfois l'appellation de *speed for lovers* ("l'amphétamine des amoureux") ou de "pilule d'amour" (en toute rigueur, historiquement parlant, la *love drug* était la MDA).

La MDMA est active à des doses de 50 à 200mg pour obtenir des effets sensibles; des doses supérieures peuvent entraîner des visions proches de celles décrites avec le L.S.D. Les produits analogues souvent associés peuvent, pour certains, être plus puissants et par là plus toxiques à dose égale. Les effets sont liés à la vulnérabilité individuelle, au contexte de l'utilisation et, pour certains d'entre eux (activité cardio-vasculaire par exemple) au développement d'une certaine tolérance (certains utilisateurs chroniques peuvent absorber plusieurs comprimés par jour sans accident aigu).

Après une prise de l'ordre de 150mg de MDMA, beaucoup d'utilisateurs décrivent une période de désorientation durant environ trente minutes, avec parfois des mouvements de crispation spasmodique (notamment des muscles de la mâchoire: c'est le trismus). Suit une période de

- 10 stimulation euphorique de trois à six heures où la communication avec autrui est subjectivement améliorée, caractérisée par l'abolition de la sensation de fatigue et des troubles de la mémoire. La stimulation psychomotrice et l'insomnie sont recherchées par certains danseurs qui veulent améliorer leurs performances physiques. La drogue favorise les mouvements répétitifs rythmés par la musique et contribue à faire perdre la notion du temps.

Cette phase précède un état d'épuisement et de dépression, durant environ huit heures qui, parfois mal supportée, peut incliner à utiliser d'autres psychotropes censés en limiter l'expression (cannabis, anxiolytiques, antidépresseurs). Mais les réactions psychiques peuvent être plus alarmantes avec crise aiguë d'angoisse voire attaque de panique avec même des réactions violentes. La phase dépressive peut, elle aussi, être plus grave et perdurer plusieurs semaines chez des individus plus sensibles au produit ou psychiquement fragilisés. Des *flashbacks* sont décrits au décours d'une utilisation, même ponctuelle, d'ecstasy.

Les effets, le lendemain suivant la prise, se résument souvent à une sensation de "gueule de bois", une somnolence, des douleurs musculaires notamment à la mâchoire, une difficulté à se concentrer, une humeur dysphorique. Certains usagers décrivent un état confusionnel, une anxiété et/ou des troubles du sommeil qui peuvent durer plusieurs semaines même après consommation d'une dose unique. Les autres substances consommées avec l'ecstasy (alcool, cannabis) ne semblent pas potentialiser son action, mais leurs effets seraient additifs.

Des perturbations psychopathologiques durables ont été décrites chez des usagers d'ecstasy (ou de drogue présentée comme telle). Les troubles d'allure psychotique répondent favorablement au traitement par neuroleptiques. Dans de rares cas, l'évolution se fait sur un mode chronique, voyant alterner des phases d'exacerbation - engendrées par la prise d'ecstasy ou de cannabis - et de rémission.

L'usage d'ecstasy altère les performances professionnelles, mais, plus gravement, les performances routières notamment par la fatigue insurmontable suivant la phase d'insomnie provoquée par la molécule.

Effets somatiques

Hyperthermie. L'hyperthermie constitue le risque toxique majeur induit par la prise d'ecstasy. Elle est exacerbée par les conditions de l'environnement. La foule, la température élevée, l'activité physique intense et prolongée, la déshydratation ou la consommation de boissons enrichies en acides aminés (*smart-drinks*) font des raves un contexte particulièrement potentialisateur de la toxicité de l'ecstasy. Cependant, la prise accidentelle de MDMA chez un enfant a provoqué une hyperthermie dans une situation de calme: ce produit est donc capable à lui seul d'induire une élévation de la température corporelle.

Cette hyperthermie est associée à une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à des défaillances viscérales multiples. Il survient en quelques minutes, après un épisode d'agitation, de sudation profuse, de variations tensionnelles et d'accélération du rythme cardiaque. L'hyperthermie en elle-même survient 4 à 5 heures après la prise du produit: la température atteint rapidement 42°C. Si elle dépasse ce seuil, le pronostic vital est très réservé. Le sujet perd généralement connaissance, peut être pris de convulsions, avec trismus et mydriase réactive. Il s'agit d'une urgence thérapeutique majeure, impliquant l'injection de dantrolène, une réanimation et des mesures symptomatiques visant à refroidir l'organisme. Si les formes mineures peuvent régresser en quelques jours sans traitement, les formes fulminantes peuvent entraîner un décès rapide. La survenue de cette hyperthermie n'est pas liée à la dose; elle peut survenir même après de nombreuses prises de MDMA bien tolérées. Probablement est-elle la conséquence d'une vulnérabilité individuelle d'origine génétique démasquée par un paramètre de l'environnement ou du contexte de l'utilisation.

Hépatites. Elles surviennent au décours d'un syndrome hyperthermique, dans un contexte de troubles affectant plusieurs viscères. Des cas sporadiques d'hépatites isolées, survenant plusieurs jours après la consommation de la drogue, ont été publiés. L'atteinte débute de façon insidieuse par un ictère avec cytolysé. L'évolution se fait vers une insuffisance hépato-cellulaire

- 11 avec encéphalopathie. Des décès ont été rapportés, même après greffe hépatique. Un usage chronique d'ecstasy peut induire une stéatose et une cirrhose. Le mécanisme de la toxicité hépatique de la MDMA - et des produits analogues - reste inconnu. Il est peut être lié à un déficit enzymatique d'origine congénitale. Les femmes semblent plus sensibles que les hommes à cette toxicité.

Troubles cardio-vasculaires. Tachycardie, troubles du rythme sont fréquents, comme pour toutes les amphétamines. Une hypertension, parfois paroxystique, peut être à l'origine d'hémorragies cérébrales.

Néphrites. Les troubles rénaux sont occasionnés par une déshydratation mais aussi par les substances associées à la MDMA.

Troubles neurologiques. Les accidents aigus, rares, ne sont pas encore imputés de façon formelle à la MDMA faute d'analyse toxicologique probante. Néanmoins, l'implication de l'amphétamine dans des accidents ischémiques cérébraux, avec thrombose ou hémorragie ne semble guère faire de doute. L'association de diverses drogues joue un rôle potentialisateur de cette toxicité.

Troubles métaboliques. La survenue d'une hyponatrémie grave avec encéphalopathie est une éventualité rare mais possible, échappant souvent à un diagnostic suffisamment rapide car ses manifestations évoquent le sommeil. Quelques cas mortels ont été décrits après absorption de quantités trop massives d'eau destinées à prévenir l'hyperthermie. Le traitement impose une hospitalisation d'urgence dans un service de réanimation où l'on corrigera le trouble électrolytique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'intoxication. Le traitement, symptomatique, vise à diminuer la température corporelle: des locaux climatisés ("*chill-out rooms*") sont parfois disponibles lors des raves, ce qui rassure abusivement les utilisateurs. En cas d'hypertonie musculaire, l'administration de dantrolène (Dantrium ®) peut être conseillée, ainsi que des anticonvulsivants et sédatifs comme les benzodiazépines.

2.2.4. Le GHB

Pharmacologie

Le g-hydroxybutyrate (ou gamma-OH), structurellement proche du GABA, est naturellement produit dans le cerveau des mammifères; il a un rôle probable de neurotransmetteur GABAergique et agit également sur la transmission dopaminergique. En fonction de ses propriétés, il a été utilisé comme anesthésique d'action rapide et comme hypnotique. On a proposé son administration dans le contexte du sevrage chez l'alcoolique ou l'héroï nomane.

L'intoxication se traduit, selon la dose, par des vertiges et des étourdissements, des nausées et des vomissements, une lipothymie, des contractions musculaires cloniques, une diminution de la vision périphérique, de l'agitation, un ralentissement cardiaque (bradycardie), des difficultés respiratoires, parfois des hallucinations, un évanouissement. Des doses excédant 60-70mg/kg peuvent induire chez l'homme un coma de quelques heures, cet effet étant largement potentialisé par l'alcool. La toxicité est d'autant plus grave que le GHB est associé à d'autres drogues: alcool, ecstasy et amphétamines (le cannabis, en revanche, antagonise les effets du GHB). L'utilisation répétée de GHB peut donner lieu à dépendance psychique comme physique, mais les signes de sevrage restent frustrés. Le traitement consiste simplement à inciter l'utilisateur à mettre un terme à sa consommation, et, éventuellement, à proposer un traitement chimiothérapeutique ou psychothérapeutique de son anxiété.

Histoire et pratiques socio-culturelles

C'est en 1961 que le GHB est synthétisé et très vite ses propriétés se confirment : il favorise l'endormissement, possède une action antalgique et des effets antidépresseurs. Il est commercialisé, sans ordonnance, comme hypnotique. Très vite, les usagers remarquent ses

- 12 effets désinhibants psychiques et, notamment afin d'en limiter les usages détournés, il n'est plus délivré que sur ordonnance à partir de 1968.

En 1977, des chercheurs injectent du GHB à six volontaires et constatent que la concentration plasmatique d'hormone de croissance augmente significativement ⁽²⁷⁾. Immédiatement, le GHB est utilisé par les culturistes, notamment en Californie, comme adjuvant pour accroître leur masse musculaire. Un marché parallèle se développe rapidement en provenance, notamment, du Mexique. Les doses utilisées, plusieurs grammes, confirment en outre les effets désinhibants du GHB, lequel devient un produit de consommation courante dans certains clubs branchés de Los-Angeles. Simplement pour se sentir bien ou pour "planer". Mais plusieurs accidents graves surviennent, jusqu'au coma, sans qu'on puisse toujours les attribuer formellement au GHB. Par prudence, la FDA interdit sa commercialisation aux Etats-Unis en novembre 1990, alors qu'il reste utilisé dans d'autres pays, par exemple en anesthésiologie, pour traiter la narcolepsie ou pour faciliter le sevrage à l'alcool ou aux opiacés (réservé au secteur hospitalier en France).

Actuellement, le GHB est toujours consommé, de façon illicite, dans le monde du culturisme, mais aussi pour faciliter les rapports sexuels. Surnommé "easy-lay" (fille facile), ce produit fait partie des date-rape drugs aux Etats-Unis, c'est-à-dire des substances qui, administrées à l'insu d'une victime (par exemple dans une boisson —le GHB est incolore et n'a pratiquement pas de goût), permettent de la violer sans qu'elle se souvienne de quoi que se soit.

Quant à ses effets indésirables, ils sont bien documentés et sont favorisés notamment par son association à l'alcool ou à des antidépresseurs. Seul le fait de savoir s'il entraîne ou non une dépendance reste controversé.

Le GHB, comme la plupart des autres produits de synthèse, fait l'objet de nombreux sites sur Internet qui expliquent quelles doses utiliser mais aussi comment le fabriquer de façon artisanale.

2.2.5. Le khât

Histoire et pratiques socio-culturelles

Le khat est un arbrisseau de la famille des Célastracées cultivé en Afrique de l'Est (Ethiopie, au Yémen notamment), entre 1000 et 2000m d'altitude.

Dès le VI^{ème} siècle, son usage s'est répandu dans les pays Arabes et, pendant longtemps, son succès n'a guère dépassé ces régions (Ethiopie, Somalie, République de Djibouti, Yémen) car il ne se conserve guère plus de 24 heures après la cueillette. Les extrémités des branches ainsi que les jeunes pousses sont coupées en début de nuit puis mises en bottes et emballées de façon à en préserver au maximum la fraîcheur, gage important de qualité de la drogue.

Les feuilles, lancéolées, sont de saveur légèrement astringente et d'odeur aromatique. Elles sont consommées fraîches, par simple mastication ou en infusions. Ces feuilles ne se conservent guère. La plante commercialisée sur les marchés est de plus ou moins bonne qualité. Certaines feuilles, traitées contre les maladies cryptogamiques, sont peu appréciées des usagers avertis: ce khat de moindre qualité est appelé *souti* au Yémen.

Le kat est utilisé pour lutter contre la fatigue, diminuer le temps de sommeil, rendre euphorique, communicatif et faciliter le travail. D'ailleurs, bien des employeurs en auraient fourni à leurs ouvriers. Dans certains harems, on l'aurait employé en association à de l'opium, pour lutter contre la douleur lors de la castration des adolescents destinés à devenir gardiens des femmes. La quantité à chiquer pour obtenir un effet défatiguant est voisine de 15 à 100 grammes. Mais les doses courantes, par séance de mastication, sont plus élevées : en moyenne de 350 à 500 grammes. A ces doses, le kat laisse souvent un dépôt brunâtre sur les dents et donne une couleur verte à la langue. De plus, le mâcheur peut perdre l'appétit, le sommeil et il court un

²⁷ Takahara J., Yunoki S., Yakushiji W. et al., Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:1014-7.

- 13 risque d'accoutumance et d'impuissance, à tel point que les femmes refusent souvent d'épouser les consommateurs impénitents .

De nos jours, le Yémen est un haut lieu de la production du kat et la presque totalité des hommes est occupée peu ou prou à son exploitation. Dans ce pays, sa consommation représenterait 20 à 30% des dépenses d'une famille. En République de Djibouti, où sa consommation est légale, de 8 à 10 tonnes de feuilles sont mâchées chaque après-midi par la population. ⁽²⁸⁾. Dans certains lycées d'Ethiopie le pourcentage d'utilisateurs est de 65% parmi les élèves, surtout chez les garçons âgés de 15 à 22 ans ⁽²⁹⁾. L'usage du khat ne détermine pas de dépendance physique mais pose un problème social majeur en augmentant la dénutrition des populations locales.

Depuis deux décennies, l'usage de kat se répand à d'autres pays comme l'Australie, l'Europe, et les Etats-Unis, où son importation est légale. Ainsi, en 1983, on décrit le premier cas de syndrome psychotique lié à la plante, chez un homme aux Etats-Unis ⁽³⁰⁾.

Pharmacologie

C'est en 1887 que les chimistes F. Flückiger et J. Gerock réussirent à en isoler un alcaloïde qu'il dénommèrent katine. Il fallut attendre 1930 pour que F. Wolfes montre que cette substance (constituant 0,05% des feuilles sèches), n'était autre que la noradrénaline. Au début des années 1940, F. von Brücke vint infirmer l'hypothèse selon laquelle la cathine était à l'origine des propriétés psychostimulantes de la drogue. Finalement, en 1963, H. Friebe et R. Brilla, en traitant par des procédés d'extraction minutieux les jeunes feuilles de la plante, en isolèrent une substance très labile, qui se transformait spontanément en cathine. Peu après, un laboratoire dépendant de l'Organisation Mondiale de la Santé montra qu'il s'agissait d'un alcaloïde nouveau, la cathinone.

La cathinone est présente en quantité importante dans les jeunes feuilles (jusqu'à 70% des phénylalkylamines stimulantes présentes), mais se dégrade rapidement en cathine moins active lorsque les feuilles séchent ou moisissent ou lorsque, simplement, elles vieillissent, d'où l'intérêt des utilisateurs pour les seules jeunes pousses de la plante.

Ces feuilles, riches en vitamine C, en acides aminés, en choline, contiennent d'autres alcaloïdes proches de l'éphédrine: la cathidine et les cathédulines. Ces alcaloïdes ne semblent pas contribuer de façon importante à l'activité psychotrope du khat. La valeur nutritive des feuilles de khat est négligeable, contrairement aux allégations des autochtones.

La cathinone, et, à moindre échelle, la cathine, exercent, au plan pharmacologique, une action cellulaire identique (libération massive de dopamine et de noradrénaline au niveau des synapses du système nerveux central potentialisée par l'inhibition de la recapture de ces neuromédiateurs) à celle des amphétamines dont elle est structuellement voisine. Un usage abusif de ces substances entraîne d'ailleurs l'apparition d'une tolérance croisée. Leur administration accélère le rythme et la puissance contractile du cœur, entraîne une vasoconstriction et induit au total un accroissement de la tension artérielle. Elles induisent une mydriase et, souvent, une hyperthermie. Elles sont légèrement analgésiques.

Ces substances sont métabolisées dans l'organisme où elles sont transformées en noradrénaline. La dégradation de la cathinone est très rapide, contrairement à celle de la cathine.

²⁸ Mion G., Oberti M., Etude épidémiologique du khatisme dans l'armée nationale djiboutienne. *Med Trop* 1998;58:161-4.

²⁹ Adugna F., Jira C., Molla T., Khat chewing among Agaro secondary school students, Agaro, southwestern Ethiopia. *Ethiop Med J* 1994;3:161-6.

³⁰ Kalix P., Brenneisen R., Koelbing U. et al., Kath, eine pflanzliche Droge mit amphetaminwirkungen. *Schweiz Med Woch* 1991;121:1561-6.

- 14 La cathine est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques dans divers pays, comme traitement d'appoint de l'obésité. Contrairement au khat et à la cathinone, elle n'est pas inscrite sur la liste des stupéfiants mais sur celle des psychotropes.

L'effet de la mastication des feuilles survient rapidement: une phase très tonique, euphorique, précède une phase dépressive avec insomnie et anorexie. Comme tout produit proche des amphétamines, le khat induit une accélération du rythme cardiaque, de l'hypertension, une accélération de la respiration et une mydriase. L'utilisation chronique de doses élevées induit des modifications de l'humeur, avec agressivité, accidents cardio-vasculaires, troubles du transit (dûs aux tanins nombreux dans la plante) et diminution de la libido.

3. Approches de prévention

Pendant longtemps, la seule prévention proposée dans le cadre des substances psychoactives, en particulier les stimulants et analogues, a été de type primaire. C'est-à-dire qu'elle consistait à empêcher, ou à défaut à limiter, la consommation.

Dans cette logique, différents moyens ont été employés, notamment la prohibition, c'est-à-dire l'interdiction légale et absolue de se procurer et de consommer ces produits en dehors d'une indication médicalement justifiée (pour certains stimulants seulement, quand ils pouvaient encore être prescrits en thérapeutique). Ainsi a-t-on pris des mesures, par exemple, pour lutter contre le trafic de produits. Autre exemple, comme tout usage constituait un délit, dès 1994 le Ministère de la Défense recommandait l'interdiction des soirées *raves* et demandait des mesures strictes en cas de transgression.

En termes de prévention, de nombreuses actions ont été réalisées, par des partenaires très divers, depuis la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et les Toxicomanies jusqu'aux associations locales, et auprès de publics variés. Cet ensemble d'actions possède, schématiquement, un point commun : son objectif principal est d'éviter la rencontre entre l'individu et le produit. Dans bien des cas, on pourrait ajouter une seconde analogie : elles souffrent d'un manque de coordination (d'entente ?) entre les différents intervenants.

Depuis quelques temps, on assiste à l'émergence d'une nouvelle forme de prévention, visant à réduire les risques, notamment pour la santé, liés à la consommation de stimulants et autres substances psychoactives. Cette démarche, par ailleurs, a été appliquée pour d'autres produits. Par exemple la légalisation du cannabis, aux Pays-Bas.

C'est ainsi que, dans certaines soirées techno, des associations comme Médecins du Monde proposent entre autre action une analyse chimique, succincte, des comprimés d'ecstasy qui y circulent (cette pratique, le "testing", est d'ailleurs encore l'objet de controverses). En effet, les consommateurs ne connaissent pas, en général, la composition qualitative et quantitative des produits qu'ils achètent et qui peuvent contenir, outre la MDMA, des substances potentiellement dangereuses. D'autres actions visent à rompre l'isolement de certains consommateurs. Par exemple celle du Ministère de la Jeunesse et des Sports, qui a mis en place des structures d'urgence pour assurer l'hébergement de certains participants aux festivals d'été qui y consomment des substances de synthèse. D'autres encore sont plus confidentielles, comme ces petits opuscules clandestins qui informent les usagers des dangers de l'ecstasy, mais qui leur expliquent aussi comment l'utiliser.

Cette politique de réduction des risques doit s'inscrire dans une démarche d'éducation à la santé, définie par Manderscheid comme l'ensemble élaboré et cohérent des interventions sur l'utilisateur qui doivent l'aider à adopter de façon responsable, libre et éclairée des attitudes lui permettant de protéger sa santé.

De plus, sa mise en oeuvre doit relever des principes de santé publique :

- état des lieux, diagnostic des besoins et des attentes des populations concernées;
- définition des priorités par rapport à la gravité du problème et aux possibilités d'actions;

- 15 — détermination des objectifs à atteindre, qualitatifs et/ou quantitatifs ;
— déterminations des actions à mener ;
— détermination des moyens à mettre en oeuvre (humains, matériels, financiers) ;
— relevé des résultats et de l'impact des actions.

L'ensemble étant, à chaque échelon, régulièrement évalué.

Cette démarche générale est, depuis 1996, susceptible d'être utilisée en France dans le cadre des Programmes régionaux de santé, en particulier ceux qui concernent la consommation de substances psychoactives (ordonnance du 24/04/96 institutionnalisant les Conférences régionales de santé). Leur degré d'efficacité sera connu d'ici quelques années.

Enfin, de plus en plus de conseils, s'appuyant sur une analyse de données collective, sont proposés dans le cadre de la prévention. En 1998, le rapport Roques sur la "dangerosité des drogues"⁽³¹⁾ recommande, tous produits confondus, de :

- favoriser la mise en place d'un système d'alerte sur l'évolution des substances à risque d'abus, notamment par l'analyse toxicologique des produits en cause, centraliser les informations recueillies et en assurer la diffusion vers les systèmes de prise en charge. Un tel système d'alerte étant déjà mis en oeuvre à l'échelle européenne sous la coordination de l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies).
- augmenter la connaissance des produits en conduisant des études cliniques sur l'homme (volontaire sain ou consommateur), dans un cadre légal et après évaluation des données précliniques de toxicologie animale.
- former les acteurs de santé par des enseignements adaptés.
- optimiser les traitements de substitution.
- améliorer l'analyse des données statistiques concernant les toxicomanies.

En 1997, l'expertise collective de l'INSERM⁽³²⁾ concernant l'ecstasy, propose une action en trois volets, résumés comme suit :

- informer et prévenir, en particulier les usagers, le corps médical et les acteurs de prévention, des spécificités du produit.
- mettre en place des dispositifs d'observation, notamment un recueil de données concernant la mortalité et la morbidité liées à la consommation de MDMA, les usagers chroniques, etc.
- développer des recherches sur la toxicologie du MDMA et l'épidémiologie de l'usage d'ecstasy.

D'autres recommandations sont faites par différentes autres équipes, notamment de surveiller l'évolution de la consommation de kat à travers le monde, d'étudier le lien entre consommation de produits et recherche de la performance physique et/ou intellectuelle, etc...

³¹ Roques B., Problèmes posés par la dangerosité des " drogues ". Paris, Secrétariat d'état à la Santé, 1998, 193p.

³² INSERM., Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Le Vésinet, INSERM (Coll. Expertise collective), 1998, 343 p.