

2

Données biologiques : aspects biochimiques

En relation avec leurs effets psychotropes originaux, la MDMA et les substances apparentées comme la MDA, la MDEA, le MBDB ont des effets neurochimiques qui leur sont propres, caractérisés par une action très marquée sur la libération de la sérotonine et moindre sur celle de dopamine et de noradrénaline. De plus, de nombreux articles rapportent que la MDMA et les substances apparentées sont des neurotoxines qui peuvent induire, dans certaines conditions, la dégénérescence sélective des fibres nerveuses sérotoninergiques dans le cerveau.

Ainsi, il est important de distinguer les effets neurochimiques de la MDMA, à l'origine des effets psychotropes recherchés par l'usager, et les effets neurotoxiques, éventuellement entraînés par un usage répété. Les premiers effets sont fugaces puisque liés à la présence du produit dans l'organisme. Les autres sont plus ou moins rémanents, car il s'agit de dégénérescences nerveuses, déclenchées par le produit et qui persistent après sa disparition de l'organisme.

Effets neurochimiques aigus

La MDMA, comme la plupart des autres drogues, perturbe les fonctions cérébrales en interagissant avec des protéines impliquées dans la transmission synaptique de certains neurones. L'interaction entre la drogue et ses cibles moléculaires consiste en une fixation du produit sur la protéine et en une altération consécutive des fonctions de la protéine. La neuropharmacologie moderne permet de déterminer, avec précision, la nature et la fonction des protéines capables de reconnaître, de fixer la drogue et de donner une mesure de l'affinité de cette fixation.

Interactions de la MDMA avec des cibles moléculaires dans le cerveau

L'affinité de la MDMA a été déterminée pour une vingtaine de sites de reconnaissance dans le système nerveux central (Lyon et coll., 1986 ; Battaglia et coll., 1988a ; Pierce et Peroutka, 1988 ; Battaglia et De Souza, 1989).

Ces sites représentent les cibles moléculaires les plus probables par l'intermédiaire duquel la MDMA a ses propriétés psychotropes (Tableau 2.I).

Tableau 2.I : Affinité de la MDMA pour différents sites de reconnaissance dans le cerveau (d'après Battaglia et De Souza, 1989).

Affinité élevée (0,6 à 6 μ M)	Affinité modérée (10 à 100 μ M)	Affinité faible (< 100 μ M)
Sites de recapture de la sérotonine	Sites de recapture de la noradrénaline	Récepteurs D1 et D2 de la dopamine
Récepteurs 5HT ₂ de la sérotonine	Sites de recapture de la dopamine	Tous les types de récepteurs aux opiacés
Récepteurs α 2-adrénérgiques	Récepteurs 5HT ₁ de la sérotonine	Récepteurs aux benzodiazépines
Récepteurs M1-muscariniques	Récepteurs β -adrénérgiques	

La plus haute affinité a été trouvée pour les sites de recapture de la sérotonine (0,6 μ M). Les conséquences de l'interaction de la MDMA avec ces sites seront discutées plus loin. La MDMA peut se fixer également sur les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₂ (5 μ M) où elle agit comme agoniste. Elle présente également une bonne affinité pour les récepteurs α 2-adrénérgiques et M1-muscariniques de l'acétylcholine (respectivement 3,6 et 5,8 μ M). Il est probable que la plupart des effets neurotropes sont liés à l'interaction de la MDMA avec l'une de ces cibles moléculaires. En effet, les valeurs de ces différentes affinités sont compatibles avec les concentrations de MDMA présentes dans le cerveau lorsque les effets psychotropes apparaissent. Hiramatsu et coll. (1991) ont montré chez le rat qu'une dose psychoactive de 10 mg/kg de MDMA (par voie sous-cutanée) n'élève pas la concentration plasmatique de MDMA au-dessus de 6 μ M. Chez l'homme, une prise psychoactive de MDMA engendrerait une concentration plasmatique d'environ 1,5 μ M.

Les affinités de la MDMA pour les sites de recapture de la noradrénaline et de la dopamine sont nettement plus faibles que celle pour les sites de recapture de la sérotonine (respectivement 25 et 40 fois plus faibles). Ceci distingue la MDMA des psychostimulants, comme l'amphétamine qui présente une nette préférence pour les sites de recapture de la dopamine et de la noradrénaline (Wall et coll., 1995).

La MDMA interagit beaucoup plus avec les récepteurs 5-HT₂ qu'avec les récepteurs de type 5-HT₁. Elle mime l'action de la sérotonine sur ces récepteurs 5-HT₂, puisqu'elle stimule l'hydrolyse des phospho-inositides comme la sérotonine (Nash et coll., 1994).

Du fait de l'existence d'un carbone asymétrique, la molécule de MDMA présente deux isomères optiques, les formes S(+) et R(-). La S(+) MDMA est l'énantiomère le plus actif sur les effets psychotropes subjectifs chez l'homme

(Steele et coll., 1994). C'est aussi le plus actif sur la recapture des neurotransmetteurs. En revanche, c'est la forme R(-) qui est la plus active sur les récepteurs 5-HT₂ (Lyon et coll., 1986 ; Nash et coll., 1994). Cette observation laisse supposer que la majeure partie des effets psychotropes de la MDMA est liée à ses effets sur la recapture des neurotransmetteurs. Cependant, les hallucinations qui apparaissent, occasionnellement, après une prise de MDMA, pourraient être dues à la stimulation des récepteurs 5-HT₂. Les drogues purement hallucinogènes, comme le LSD, sont, en effet, des substances qui stimulent puissamment les récepteurs 5-HT₂.

La MDMA a une relativement haute affinité pour les récepteurs α 2-adrénérergiques. Chez l'humain, il est connu que la MDMA a des effets cardiovasculaires. Il est très possible que ces effets résultent d'un blocage des récepteurs α 2-adrénérergiques au niveau du cœur et du système nerveux sympathique. Il n'est pas exclu que l'action de la MDMA sur les récepteurs α 2-adrénérergiques ait des effets centraux, tout particulièrement en favorisant la libération de sérotonine dans le cerveau (Battaglia et coll., 1988b).

Il faut reconnaître que l'action de la MDMA sur les récepteurs muscariniques M1 est très mal connue. On sait que la MDMA peut se fixer sur ce type de récepteur avec une bonne affinité, mais on en ignore l'importance dans les effets chez l'homme. Il est souvent rapporté que la MDMA donne « la bouche sèche », les récepteurs muscariniques étant impliqués dans la salivation, ce serait peut-être par leur intermédiaire que la MDMA provoque cette sensation. Des effets cardio-vasculaires ne sont pas à écarter non plus.

Il est notable que la MDMA n'interagit ni avec les récepteurs opiacés, ni avec ceux aux benzodiazépines. Si la MDMA a des effets toxicomanogènes, anxiolytiques ou analgésiques, il est clair que ces récepteurs ne sont pas en cause.

Action aiguë de la MDMA sur les neurones sérotoninergiques

En aigu, la MDMA agit sur les terminaisons nerveuses sérotoninergiques et provoque une libération anormalement élevée de sérotonine.

Si on implante dans le cerveau d'un rat une canule de microdialyse, qui permet de recueillir la sérotonine libérée par les neurones dans le milieu extracellulaire, on peut observer qu'un traitement périphérique de MDMA augmente, de manière très importante, les quantités de sérotonine recueillie (Gough et coll., 1991 ; Brodtkin et coll., 1993 ; Gudelsky et Nash, 1996). L'effet dépend de la dose injectée, il est observable dès 2,5 mg/kg par voie intrapéritonéale et augmente régulièrement avec des doses plus élevées. La libération de sérotonine est maximale 30 à 60 minutes après l'injection et correspond pour une dose de 10 mg/kg à 20 fois la libération normale (Gudelsky et Nash, 1996). C'est la méthode la plus élégante pour montrer cet effet de la MDMA parce qu'elle est effectuée sur l'animal vigile. Les autres,

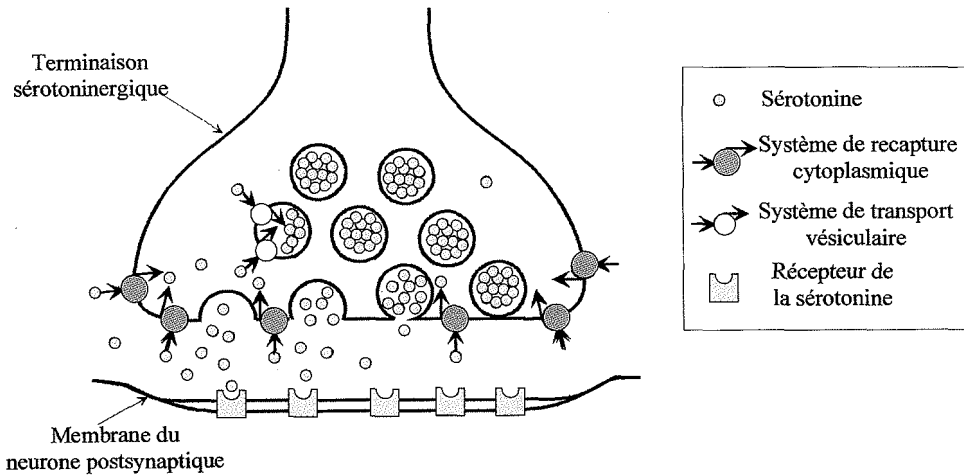
plus simples techniquement, permettent d'évaluer la libération dans des coupes de cerveaux, dans des cultures de neurones ou sur des éléments synaptiques purifiés (synaptosomes). Elles conduisent à la même conclusion, à savoir que la MDMA induit une libération de sérotonine par les terminaisons nerveuses sérotoninergiques (Azmitia et coll., 1990 ; Fitzgerald et Reid, 1990 ; Nash et coll., 1990 ; Berger et coll., 1992a ; Berger et coll., 1992b ; Fitzgerald et Reid, 1993 ; Wichems et coll., 1995).

L'isomère S(+) de la MDMA est légèrement plus actif que l'isomère R(-) sur la libération de sérotonine (Nichols, 1986 ; Hiramatsu et Cho, 1990 ; Rudnick et Wall, 1992 ; Steele et coll., 1994). La MDMA libère plus activement la sérotonine que la dopamine et la noradrénaline ce qui la distingue de l'amphétamine qui a des propriétés inverses (Fitzgerald et Reid, 1990 ; Fitzgerald et Reid 1993 ; Steele et coll., 1994 ; Wall et coll., 1995). Les analogues de la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB sont aussi puissants que la MDMA elle-même pour provoquer la libération de sérotonine (Callaway et coll., 1991 ; McKenna et coll., 1991).

Quels sont les mécanismes de cet effet de la MDMA ? L'observation que le calcium et l'activité électrique du neurone ne sont pas nécessaires à la libération de sérotonine induite par la MDMA suggère que la libération normale par exocytose vésiculaire n'est pas impliquée. En revanche, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine, comme la fluoxétine, bloquent l'effet de la MDMA (Azmitia et coll., 1990 ; Berger et coll., 1992a, 1992b ; Bradberry, 1994 ; Wichems et coll., 1995 ; Gudelski et Nash, 1996). Ceci permet de proposer que la MDMA induit une libération en inversant les systèmes de transport qui permettent, d'ordinaire, une accumulation de sérotonine dans les terminaisons nerveuses et les vésicules synaptiques (figure 2.1). Dans les conditions normales, la sérotonine émise à l'arrivée d'un potentiel d'action peut être récupérée et recyclée par les terminaisons sérotoninergiques. Pour effectuer cette tâche, les terminaisons contiennent deux systèmes de transport de sérotonine fonctionnant en série. L'un capte la sérotonine extracellulaire pour la faire entrer dans la cellule et l'autre permet le passage de la sérotonine dans les vésicules où elle est stockée en grandes quantités. On pense que la MDMA peut être transportée comme la sérotonine par ces deux systèmes, ce qui altère gravement le transfert normal de la sérotonine. En effet, la MDMA tend à remplacer et à chasser la sérotonine résidant dans la terminaison nerveuse et les vésicules synaptiques. Ainsi, au lieu d'entrer dans la terminaison, puis dans les vésicules synaptiques, la sérotonine tend à suivre le chemin inverse et sort des deux compartiments cellulaires. On dit que la MDMA provoque une libération de sérotonine en stimulant un échange sérotonine-MDMA dans la terminaison sérotoninergique (Rudnick et Wall, 1992 ; Wall et coll., 1995).

Comme la sérotonine est chassée de ses lieux de stockage dans le cerveau, l'une des conséquences importantes d'une prise de MDMA est de diminuer les taux cérébraux de sérotonine. Les réductions peuvent atteindre plus de 80 % trois heures après une injection de MDMA (20 mg/kg) et habituellement, les

Synapse à sérotonine normale



Synapse à sérotonine en présence de MDMA

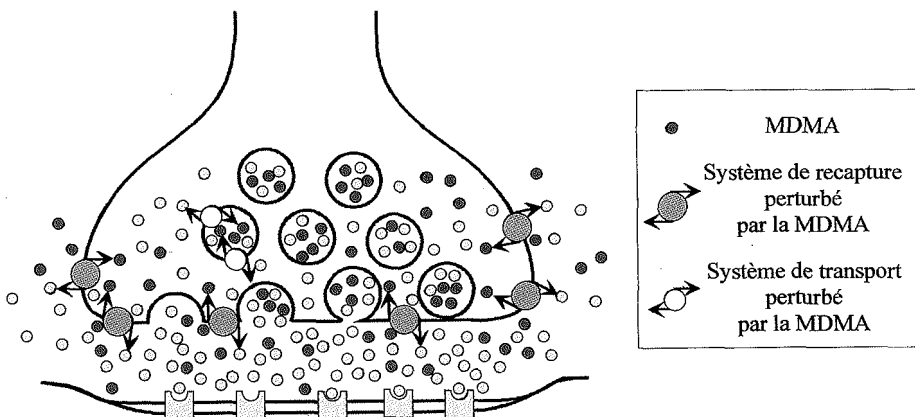


Figure 2.1 : Mode d'action de la MDMA sur la synapse sérotoninergique.

Après avoir été émise par les décharges nerveuses, la sérotonine peut être récupérée et recyclée par la terminaison sérotoninergique. La sérotonine est d'abord captée à l'extérieur de la terminaison par un système de recapture puis est stockée dans les vésicules synaptiques par un deuxième système de transport. La MDMA tend à inverser le fonctionnement de ces deux systèmes de telle sorte que la sérotonine n'est plus stockée et est expulsée de la terminaison.

taux de sérotonine reviennent à la normale dans les 24 heures qui suivent l'injection (McKenna et Peroutka, 1990 ; Schmidt et Taylor, 1990). Les diminutions en sérotonine cérébrale s'accompagnent d'une réduction de l'activité de l'enzyme responsable de la synthèse de sérotonine, à savoir la tryptophane hydroxylase (Stone et coll., 1989a ; Stone et coll., 1989b). Il est à noter que l'effet sur la tryptophane hydroxylase est plus prolongé que celui sur les taux de sérotonine puisqu'il peut être encore détecté deux semaines après une seule injection de MDMA.

En résumé, l'action de la MDMA sur la sérotonine cérébrale passe par plusieurs phases. La première est une grande libération de sérotonine dont le maximum se situe une heure après l'injection. Puis, les stocks cérébraux de sérotonine s'épuisent et la libération diminue pour finir par être inférieure à la normale après 3 heures (Gough et coll., 1991). Vingt-quatre heures après l'injection, les principaux paramètres de la transmission sérotoninergique sont revenus à la normale, à l'exception de l'activité de la tryptophane hydroxylase qui est encore altérée.

Action aiguë de la MDMA sur les neurones dopaminergiques

L'injection de MDMA chez l'animal augmente, de manière importante, la libération de dopamine dans le cerveau (Matthews et coll., 1989 ; Hiramatsu et Cho, 1990 ; Nash et coll., 1990 ; Gough et coll., 1991 ; Gudelski et Nash, 1996). Celle-ci est en effet multipliée par dix, environ, pour une dose de 10 mg/kg de MDMA (Gudelski et Nash, 1996). Deux mécanismes sont mis en jeu. Tout d'abord, la MDMA agit sur le transport de dopamine dans les terminaisons dopaminergiques, de manière similaire à ce que nous avons vu sur le transport de sérotonine dans les neurones sérotoninergiques (Nichols, 1986 ; Wall et coll., 1995). Cependant, l'efficacité de la MDMA est bien moindre puisque, comme nous l'avons déjà mentionné, l'affinité de la MDMA pour les sites de recapture de la dopamine est 40 fois plus faible que pour les sites de recapture de la sérotonine (Battaglia et coll., 1988a).

Un deuxième mécanisme agit aussi dans le sens d'une plus grande libération de dopamine. Il est lié au fait que les fibres sérotoninergiques connectent les neurones dopaminergiques dans le cerveau. Dans cette synapse, la sérotonine libérée par la MDMA va exciter le neurone dopaminergique adjacent qui se met à libérer en abondance de la dopamine (Schmidt et coll., 1992 ; Huang et Nichols, 1993 ; Gudelsky et coll., 1994 ; Gudelski et Nash, 1996).

Les analogues de la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB ont aussi la capacité de libérer la dopamine, mais avec une efficacité variable. La substance la plus efficace est la MDA et l'efficacité décroît graduellement avec la MDMA, la MDEA et le MBDB (Nash et Nichols, 1991).

Cet effet de la MDMA sur la libération de dopamine a des conséquences comportementales importantes puisque cette libération serait la source des effets psychostimulants de la drogue. De plus, il a été constaté que toutes les

substances entraînant une toxicomanie possèdent la capacité d'induire une libération de dopamine. Le fait que la MDMA présente aussi cette propriété constitue donc un argument très sérieux pour penser que cette substance peut entraîner une toxicomanie. Cependant, il faut souligner que la MDMA est dix fois moins efficace que l'amphétamine pour libérer la dopamine (Nichols, 1986 ; Wall et coll., 1995) et que les risques de toxicomanie qu'elle entraîne pourraient être diminués dans les mêmes proportions.

Il a été montré, chez le rat, que la libération de dopamine induit l'expression de certains gènes dans plusieurs régions cérébrales situées dans les ganglions de la base (Hughes et Dragunow, 1995). Comme la MDMA augmente la libération de dopamine dans le cerveau, celle-ci active l'expression de plusieurs gènes. Ainsi, la MDMA active l'expression de gènes immédiats précoces comme Fos ou des antigènes analogues à Fos dans le noyau caudé-putamen, le noyau accumbens et le tubercule olfactif (Dragunow et coll., 1991 ; Hughes et Dragunow, 1995). Cet effet passerait par la stimulation des récepteurs D1 de la dopamine puisqu'il est bloqué par le SCH23390, un antagoniste de ce récepteur. Un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, le MK801 (ou dizocilpine), inhibe aussi l'induction de Fos produite par l'injection de MDMA. Les expressions de peptides, comme la neurotensine et la dynorphine A, sont aussi stimulées par la MDMA dans les noyaux caudé-putamen et accumbens ainsi que dans la substance noire (Johnson et coll., 1991a ; Johnson et coll., 1992a). Ces effets résulteraient aussi de la libération accrue de dopamine, entraînée par l'injection de MDMA.

Effets comportementaux entraînés par l'augmentation de la libération de sérotonine dans le cerveau

L'effet le plus marquant de la MDMA est de provoquer une augmentation de la libération de sérotonine dans le système nerveux central. Quelles peuvent être les conséquences sur le comportement d'une telle libération ? Il est malaisé de répondre simplement à cette question parce que les neurones sérotoninergiques constituent un bien curieux système neuronal dans le cerveau. Une revue de Jacobs et Fornal (1995) sur les fonctions de ces neurones commence d'ailleurs par les phrases : « La sérotonine est une énigme. Elle est à la fois impliquée dans pratiquement tout et responsable de rien. »

Tout d'abord, il faut souligner que les neurones sérotoninergiques possèdent toutes les caractéristiques d'un système neuromodulateur dans le SNC. Les neurones sérotoninergiques sont peu nombreux dans le cerveau (de l'ordre de plusieurs milliers chez le rat et peut-être de plusieurs dizaines de milliers chez l'homme), mais ils envoient des terminaisons nerveuses dans pratiquement toutes les régions cérébrales. De tous les systèmes de neurotransmetteurs du SNC, le système sérotoninergique est l'un des plus largement réparti. Cependant, la densité de fibres sérotoninergiques est très différente d'une région à

l'autre et, au sein d'une région, l'innervation sérotoninergique n'est pas uniforme. On pense donc qu'en dépit de son caractère diffus, le système sérotoninergique est structuré et qu'en particulier les régions motrices sont préférentiellement innervées par rapport aux régions sensorielles. Les neurones sérotoninergiques seraient donc plus particulièrement impliqués dans des fonctions motrices. Ce sont cependant des neurones modulateurs, car ils ne réalisent pas des comportements moteurs bien définis, mais ils orientent, de manière globale, le fonctionnement du cerveau pour permettre aux régions motrices directement effectives de mieux travailler.

D'un point de vue physiologique, l'activité des neurones sérotoninergiques varie beaucoup en fonction du cycle veille/sommeil. L'activité est maximale à l'état de veille où elle présente un rythme régulier de 1 à 5 décharges par seconde. L'activité se ralentit graduellement à mesure que le sommeil de l'animal s'approfondit. Elle est complètement absente au cours de la phase d'endormissement le plus profond qui correspond au sommeil paradoxal. À l'état de veille, il a été très difficile de trouver les situations expérimentales qui activent les neurones sérotoninergiques. En effet, l'activité des neurones sérotoninergiques n'a été modifiée par aucun des stimuli sensoriels testés, qu'il soit neutre du point de vue comportemental comme un son ou une lumière, ou actif sur le comportement de l'animal, comme des stimuli douloureux ou la vue d'un chien pour un chat ou qu'il soit interne, comme une variation provoquée de la glycémie. Les seules situations dans lesquelles les neurones sérotoninergiques s'activent sont celles où l'animal est engagé dans une activité motrice répétitive plus ou moins automatique comme le toilettage chez un chat, ou éventuellement une activité motrice tonique, comme la locomotion dans une roue. Ces situations comportementales se distinguent des activités motrices orientées vers un but qui, au contraire, dépriment le rythme de décharge des neurones sérotoninergiques. Dans les premiers types de comportements moteurs, la sensibilité de l'animal à son environnement diminue, l'animal est en confiance, son activité étant automatique et centrée sur lui-même. Au contraire, pour les autres comportements, l'animal est particulièrement attentif aux informations externes qui lui servent de guides pour réaliser correctement sa tâche. Le rôle des neurones sérotoninergiques serait de favoriser cet état d'indifférence confiante et la survenue des comportements moteurs répétitifs et toniques. D'ailleurs, l'activation des neurones sérotoninergiques précède, souvent, de quelques secondes l'apparition de ces comportements.

Chez le rat, la MDMA semble bien favoriser ce type de comportement moteur répétitif, puisqu'elle induit une activité locomotrice ayant des caractéristiques originales (Spanos et Yamamoto, 1989). Il s'agit d'une hyperactivité correspondant à une sorte de déambulation automatique qui s'accompagne d'une diminution des activités exploratrices et d'un moindre intérêt de l'animal pour son environnement (Callaway et coll., 1991 ; Paulus et Geyer, 1992).

dû à l'augmentation de la libération de sérotonine dans le cerveau, et non à celle de dopamine (Callaway et coll., 1991). La nature de cette hyperactivité diffère nettement de celle induite par l'amphétamine, qui est produite essentiellement par l'augmentation de la libération de la dopamine (Callaway et coll., 1991). L'hyperactivité amphétaminique correspond, en effet, à une augmentation de l'exploration du milieu environnant. En revanche, le MBDB, similaire à la MDMA en ce qui concerne la libération de sérotonine, mais beaucoup moins puissant sur la libération de dopamine, induit exactement le même comportement que la MDMA (Callaway et coll., 1991). Plusieurs études pharmacologiques confirment l'implication de la transmission sérotoninergique dans l'apparition de cette hyperactivité locomotrice sous MDMA chez l'animal (Callaway et Geyer, 1992 ; Callaway et coll., 1992 ; Rempel et coll., 1993).

Ces remarques sur les fonctions des neurones sérotoninergiques chez l'animal permettent peut-être de mieux comprendre l'emploi de l'ecstasy au cours de soirées *techno*. En effet, les danses pratiquées sur la musique sont particulièrement répétitives et il est tentant de proposer que la MDMA, en augmentant la libération de sérotonine, est adaptée pour ce type de danse. L'ecstasy est prise aussi pour précipiter l'état de transe au cours de ces danses répétitives. On peut se demander quel rôle pourrait jouer les neurones sérotoninergiques centraux dans l'apparition de cet état mental. Il s'agit là d'un champ d'investigation qui est à notre connaissance inexploré. D'autre part, la sérotonine tend à diminuer la sensibilité de l'individu à son environnement et il est probable que cette relative indifférence permette de lever certaines inhibitions et de diminuer l'agressivité. L'ecstasy est réputée pour faciliter les rapports humains et la convivialité, et il est clair que si certaines inhibitions sont supprimées et l'agressivité réduite, cela ne peut être que favorable.

Effets neurochimiques à long terme

Il a été découvert chez le rat que certains traitements par la MDMA avaient des effets neurotoxiques sur les terminaisons sérotoninergiques du SNC (Schmidt et coll., 1986). Ces traitements réduisent en effet les taux cérébraux de sérotonine et de son métabolite, le 5-HIAA, à long terme, c'est-à-dire au delà d'une semaine (De Souza et Battaglia, 1989 ; De Souza et coll., 1990). Tous les autres paramètres biochimiques de la transmission sérotoninergique sont aussi diminués, comme l'activité de la tryptophane hydroxylase ou la densité des sites de recapture de la sérotonine (Stone et coll., 1987 ; Stone et coll., 1988 ; Battaglia et coll., 1991). Ces données suggéraient fortement une destruction des terminaisons nerveuses sérotoninergiques.

Destruction des terminaisons sérotoninergiques chez le rat

Des techniques histologiques ont permis de confirmer l'hypothèse d'une destruction des terminaisons sérotoninergiques puisque des fibres nerveuses en dégénérescence et des indices de gliose réactive ont été observés dans plusieurs régions cérébrales, à la suite de traitements chroniques par la MDMA (Axt et coll., 1992 ; Wilson et Molliver, 1994). Des études d'immunocytochimie spécifique de la sérotonine ont montré une perte importante en terminaisons sérotoninergiques, chez des animaux qui avaient été traités par la MDA deux semaines auparavant. La MDA présente à peu près les mêmes effets neurochimiques persistants que la MDMA (Mamounas et coll., 1991).

Les doses de MDMA nécessaires pour produire des effets neurotoxiques sont plus élevées que celles employées couramment pour obtenir des effets psychotropes. Alors que les effets psychotropes se développent avec une simple dose de 5 à 10 mg/kg, les déficits sérotoninergiques persistants n'apparaissent en dose unique qu'au delà de 20 mg/kg ou, si les doses administrées sont plus faibles, qu'après des traitements fréquemment répétés (typiquement huit injections de 10 mg/kg à 12 heures d'intervalle) (De Souza et Battaglia, 1989 ; Schmidt et coll., 1990c ; Johnson et coll., 1993). Dans ces conditions expérimentales, les conséquences sont importantes puisque, si l'on en juge d'après l'amplitude des réductions sur les différents paramètres sérotoninergiques, 70 à 90 % des terminaisons nerveuses sérotoninergiques auraient dégénéré dans le cortex frontal du rat une semaine après une série de 8 injections de 20 mg/kg de MDMA pendant quatre jours (De Souza et Battaglia, 1989). Chez le rat, la destruction serait sélective des terminaisons sérotoninergiques puisque les paramètres dopaminergiques ou noradrénergiques ne sont pas touchés de manière persistante. Le traitement chronique par la MDMA pourrait cependant modifier le fonctionnement des neurones dopaminergiques, du fait de la dégénérescence des terminaisons sérotoninergiques qui les innervent normalement. Ainsi, chez des animaux traités chroniquement avec la MDMA, les neurones dopaminergiques du mésencéphale contiennent moins d'ARN messagers codant pour un peptide, la cholecystokinine (Wotherspoon et coll., 1994). Ceci pourrait indiquer que ces neurones ont un mode de fonctionnement anormal. Les éventuelles atteintes d'autres systèmes de neurones ont été, jusqu'à présent, peu recherchées. Des dégénérescences non sérotoninergiques ont été décrites dans la région fronto-pariétale du cortex cérébral, mais pour des doses extrêmement élevées (Jensen et coll., 1993).

L'ingestion orale est la voie d'administration la plus couramment utilisée par les consommateurs humains d'ecstasy. Au contraire, dans la plupart des études chez l'animal, la MDMA est injectée par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale. Cependant, plusieurs études se sont attachées à montrer que l'administration orale de MDMA, chez l'animal, engendre aussi des lésions des fibres sérotoninergiques (Slikker et coll., 1988). Chez le rat, la neurotoxicité des

traitements par voie orale semble équivalente à celle des traitements sous-cutanés (Finnegan et coll., 1988). En revanche, chez le singe, la MDMA est deux fois moins efficace en prise orale que par injection sous-cutanée (Ricaurte et coll., 1988a).

La neurotoxicité de la MDMA et de ses analogues est variable suivant les composés et les isomères optiques. Pour la MDMA et la MDEA, les isomères S(+) sont plus actifs que les isomères R(-) (McKenna et Peroutka, 1990). La MDA a une toxicité légèrement supérieure à celle de la MDMA. En revanche, la MDEA réduit, en aigu, les taux de 5-HT et de tryptophane hydroxylase avec la même efficacité que la MDMA. Mais ces taux remontent très vite quand la drogue disparaît et les dégénérescences à long terme sont beaucoup plus légères. Il a été calculé qu'il fallait quatre fois plus de MDEA que de MDMA pour avoir des réductions comparables de l'innervation sérotoninergique centrale (Ricaurte et coll., 1987). Les effets neurotoxiques du MBDB seraient encore moindres que ceux de la MDEA (Nash et Nichols, 1991).

Différences entre espèces

On pouvait se demander si les propriétés neurotoxiques de la MDMA et de ses analogues n'étaient pas une particularité du rat. Effectivement, il a été trouvé que la sensibilité des terminaisons sérotoninergiques à la MDMA varie beaucoup d'une espèce à l'autre. Chez la souris, les systèmes sérotoninergiques sont extrêmement résistants à la MDMA (Stone et coll., 1987 ; Logan et coll., 1988 ; Peroutka, 1988). En aigu, la MDMA agit sur les terminaisons sérotoninergiques comme chez le rat puisque les taux cérébraux de sérotonine varient quelques heures après une injection unique de MDMA. Mais aucun signe de dégénérescence sérotoninergique n'est observé à plus long terme, même après des traitements répétés (Stone et coll., 1987 ; Logan et coll., 1988 ; Steele et coll., 1989). En revanche, des injections de fortes doses à intervalle rapproché (par exemple 3 doses de 50 mg/kg en 24 heures) provoquent une atteinte partielle des terminaisons dopaminergiques (environ - 50 %) dans le neostriatum (Logan et coll., 1988 ; Zheng et Laverty, 1993). Ces résultats ressemblent beaucoup à ce qu'on observe après un traitement par la méthamphétamine (O'Callaghan et Miller, 1994).

Cependant, la souris constitue une exception et toutes les autres espèces étudiées se sont révélées sensibles à la MDMA. Celle-ci détruit, de manière sélective, les terminaisons sérotoninergiques. Bien sûr, il reste à évaluer la neurotoxicité de la MDMA chez l'homme. Les primates semblent être particulièrement vulnérables puisque des singes écureuil, rhésus et cynomolgus, traités par des doses relativement faibles de MDMA, présentaient des signes significatifs de destruction des terminaisons sérotoninergiques (Ricaurte et coll., 1988a ; Ricaurte et coll., 1988b ; Ricaurte et coll., 1988c ; Ricaurte et coll., 1992 ; Insel et coll., 1989 ; De Souza et coll., 1990 ; Ali et coll., 1993). Des traitements, constitués de 8 injections sur 4 jours, commencent à être

actifs sur certains paramètres sérotoninergiques à 2,5 mg/kg et sont complètement efficaces à 10 mg/kg (Ricaurte et coll., 1988b ; De Souza et coll., 1990). Il a été rapporté qu'une seule prise orale de 5 mg/kg de MDMA chez le singe écureuil entraînait une diminution de 20 % des taux de sérotonine dans le thalamus et l'hypothalamus (Ricaurte et coll., 1988a). Cet effet peut paraître faible, mais il est obtenu dans des conditions très proches de celles de l'utilisateur humain, puisqu'il a été trouvé jusqu'à 200 mg de MDMA dans certains comprimés d'ecstasy et dans ce cas, la dose absorbée peut atteindre 4 mg/kg.

En conclusion, même si une atteinte sérotoninergique n'a pas été encore démontrée de manière formelle chez les usagers chroniques d'ecstasy, il existe à la suite des travaux effectués sur les primates non humains une forte présomption d'un tel risque. La sensibilité aux effets neurotoxiques de la MDMA semble pouvoir varier suivant les individus. Ainsi, certaines souches de souris sont plus affectées que d'autres (Zheng et Laverty, 1993). Dans la souche de rat Dark Agouti, dépourvue d'une enzyme hépatique dégradant la MDMA, elle présente des effets neurotoxiques à des doses très faibles (Colado et Green, 1995).

Distribution des lésions sérotoninergiques et récupération

Les lésions sérotoninergiques créées par la MDMA diffèrent suivant les régions du cerveau. Les écarts les plus importants sont liés au fait que les lésions affectent, en priorité, les terminaisons axonales et laissent relativement indemnes les corps cellulaires (Battaglia et coll., 1991). Après un traitement chronique par la MDMA, le nombre des corps cellulaires sérotoninergiques ne diminue pas, bien que leur aspect morphologique soit légèrement modifié (Scallet et coll., 1988 ; Ali et coll., 1989). C'est la raison pour laquelle les paramètres sérotoninergiques ne varient pas dans les régions riches en corps cellulaires (Battaglia et coll., 1991).

Dans certaines régions cérébrales, comme l'hypothalamus, les terminaisons sérotoninergiques sont souvent moins touchées que dans d'autres (Battaglia et coll., 1991 ; Insel et coll., 1989). En fait, 2 catégories de neurones sérotoninergiques se distinguent. Certains, avec leurs corps cellulaires dans le noyau dorsal du raphé, sont caractérisés par de très fines arborisations terminales. Les autres, avec leurs corps cellulaires situés dans le noyau médian du raphé, possèdent des terminaisons axonales épaisses présentant des varicosités en chapelet. Dans la plupart des régions cérébrales, les deux innervations sérotoninergiques fines et épaisses cohabitent en proportion variable. Les neurones à terminaisons épaisses sont plus résistants aux effets destructeurs de la MDMA que les autres. Il en résulte que les régions plus riches en fibres épaisses, comme l'hypothalamus, perdent moins de terminaisons sérotoninergiques que les structures finement innervées (Mamounas et coll., 1991 ; Harvey et coll., 1993).

Du fait de la subsistance des corps cellulaires, malgré le traitement chronique par la MDMA, les neurones endommagés gardent la possibilité de repousser. Ce phénomène est bien établi chez le rat où, dans plusieurs régions, le nombre de sites de recapture de la sérotonine remonte lentement après la brusque chute entraînée par la lésion des terminaisons sérotoninergiques (Battaglia et coll., 1988b ; Scanzello et coll., 1993). Les taux reviennent à leur niveau antérieur six mois à un an après les injections de MDMA. La réinnervation ne semble cependant pas identique à l'innervation normale puisque par exemple, la concentration de sérotonine reste faible dans le cortex frontal alors qu'elle devient supérieure à la valeur contrôle dans l'hypothalamus (De Souza et coll., 1990 ; Fischer et coll., 1995). Chez le singe, les possibilités de repousse neuritique apparaissent nettement plus faibles que chez le rat (Insel et coll., 1989 ; Ricaurte et coll., 1992). Les corps cellulaires lésés ne peuvent émettre que des prolongements courts, si bien que les fibres sérotoninergiques n'atteignent jamais les régions éloignées alors qu'elles se trouvent en excès dans les régions voisines des corps cellulaires (Fisher et coll., 1995). Ces phénomènes, vraisemblablement proches de ce qui pourrait se produire chez l'homme, mettent sérieusement en doute le fait qu'une innervation sérotoninergique normale puisse être retrouvée si celle-ci était atteinte, de manière significative, par des prises répétées de MDMA.

Mécanisme de la neurotoxicité et substances protectrices

Les mécanismes de la toxicité de la MDMA sur les terminaisons sérotoninergiques, ne sont encore qu'incomplètement compris.

Tout d'abord, les effets neurotoxiques de la MDMA dépendent de la recapture dans les neurones sérotoninergiques, puisque des bloquants sélectifs de cette recapture comme la fluoxétine ou le citalopram empêchent l'apparition des lésions sérotoninergiques (Battaglia et coll., 1988b ; Schmidt et Taylor, 1990). L'atteinte sélective des terminaisons sérotoninergiques serait due à une substance toxique qui serait générée par l'injection de MDMA et entrerait, préférentiellement, dans les fibres sérotoninergiques par le système de recapture de la sérotonine. On ne pense pas que la toxine soit la MDMA elle-même car aucune dégénérescence sérotoninergique n'est observée quand la MDMA est injectée directement dans le cerveau (Ali et coll., 1990 ; Paris et Cunningham, 1992). Deux hypothèses ont alors été proposées sur la nature de la substance toxique : celle-ci correspondrait soit à un métabolite neurotoxique de la MDMA produit en dehors du cerveau, soit à des neurotransmetteurs libérés par la MDMA, qui deviendraient nocifs par leur quantité excessive. Les deux mécanismes envisagés pourraient, d'ailleurs, être plus complémentaires que concurrents.

La première hypothèse a été testée en évaluant les propriétés neurotoxiques des 17 métabolites identifiés de la MDMA (Lim et Foltz, 1991 ; Hiramatsu et coll., 1990). Cependant, aucun ne reproduit complètement les effets observés après les injections de MDMA. La plupart ne présentent pas de neurotoxicité

significative (Steele et coll., 1991 ; Elayan et coll., 1992 ; Elayan et coll., 1993 ; Steele et coll., 1994). Seule la 2,4,5-trihydroxyméthamphétamine, injectée directement dans le cerveau, a des effets dévastateurs sur les terminaisons sérotoninergiques, mais elle se distingue de la MDMA parce qu'elle endommage les neurones dopaminergiques, ce que ne fait pas la MDMA (Steele et coll., 1994 ; Elayan et coll., 1992 ; Johnson et coll., 1992b).

La seconde hypothèse est surtout soutenue par des expériences qui tendent à prouver que la dopamine est un intermédiaire dans la neurotoxicité de la MDMA. Quand on épuise artificiellement, par des méthodes pharmacologiques, les stocks neuronaux de dopamine, la MDMA devient inoffensive sur les terminaisons sérotoninergiques (Stone et coll., 1988). Au contraire, des prétraitements par la L-Dopa, qui renforcent la transmission dopaminergique dans le cerveau, aggravent les déficits sérotoninergiques provoqués par la MDMA (Schmidt et coll., 1991). Comme nous l'avons déjà mentionné, la MDMA induit une libération de dopamine. Cette dopamine, anormalement élevée dans le milieu extracellulaire, atteindrait par un mécanisme mal défini les neurones sérotoninergiques où sa tendance à l'auto-oxydation la rendrait toxique. A cet égard, si l'on compare la MDMA, la MDA, la MDEA et le MBDB, on remarque que plus le composé libère puissamment la dopamine, plus il est capable de détruire les fibres sérotoninergiques (Nash et Nichols, 1991). Il existe aussi d'autres analogues de la MDMA, inaptes à induire une libération de dopamine bien qu'aussi efficaces que la MDMA sur la libération de sérotonine. Ces substances sont complètement dépourvues d'effets toxiques si elles sont injectées seules (Johnson et coll., 1991b ; Rudnick et Wall, 1993). En revanche, en administration combinée avec des agents qui libèrent la dopamine, elles produisent des altérations persistantes similaires à celles induites par la MDMA (Steele et coll., 1994). Les mêmes conclusions sont tirées à partir d'expériences montrant que des antagonistes des récepteurs 5-HT₂ empêchent les effets de la MDMA, à la fois, sur la libération de dopamine et sur la dégénérescence des fibres sérotoninergiques (Schmidt et coll., 1990a ; Johnson et coll., 1993). Il paraît donc établi que la dopamine, libérée par la MDMA, constitue un des facteurs de la lésion sérotoninergique.

En dépit de l'incertitude sur la nature chimique de l'agent directement responsable de la neurotoxicité, il est clair que les fibres sérotoninergiques, chez un animal traité par la MDMA, subissent un stress oxydatif important. Comme cela a été mentionné plus haut, une simple injection de MDMA induit une importante diminution de l'activité de la tryptophane hydroxylase, une enzyme présente dans les terminaisons sérotoninergiques et participant à la synthèse de la sérotonine. Or il a été montré que cette enzyme était inactivée parce qu'elle avait subi une oxydation (Stone et coll., 1989a ; Stone et coll., 1989b). Il a été aussi montré que la MDMA augmentait la peroxydation des lipides dans les membranes (Sprague et Nichols, 1995b). De plus, la neurotoxicité induite par la MDMA est atténuée par l'injection d'une substance capable de piéger les oxydants dans le tissu vivant et dans une souche de

souris transgénique, par l'expression abondante d'une enzyme qui défend la cellule contre les radicaux oxygénés (Cadet et coll., 1994 ; Cadet et coll., 1995 ; Colado et Green, 1995). Tous ces résultats suggèrent donc l'arrivée, dans les terminaisons sérotoninergiques, de composés oxydants qui sont connus pour avoir des potentialités toxiques. Ces composés pourraient être des métabolites de la MDMA et/ou des dérivés de la dopamine si l'on poursuit les deux hypothèses exposées plus haut.

Les substances dont on a montré la capacité à protéger les neurones sérotoninergiques des atteintes causées par la MDMA peuvent être rassemblées en trois groupes.

- Le premier groupe est constitué par les substances sérotoninergiques, avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (fluoxétine) et ceux des récepteurs 5-HT₂ (ritanserine, kétansérine) (Schmidt et coll., 1990a ; Schmidt et Taylor, 1990 ; Nash et Nichols, 1991 ; Johnson et coll., 1993).
- Le deuxième groupe réunit les substances qui neutralisent les oxydants et celles qui inhibent la monoamine oxydase B (déprényl), qui empêchent la formation de composés oxydants à partir de la dopamine (Colado et Green, 1995 ; Sprague et Nichols, 1995a ; Sprague et Nichols, 1995b).
- Le troisième groupe est formé par un ensemble de substances qui inhibent l'activité neuronale. Ce sont les inhibiteurs des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, comme le MK801, des anesthésiques généraux, comme l'hydrate de chloral, des anticonvulsivants comme le chlorméthiazole et certains bloquants des canaux calciques (Logan et Laverty, 1989 ; Laverty et Logan, 1990 ; Schmidt et coll., 1990b ; Johnson et coll., 1992a ; Johnson et coll., 1992c ; Colado et coll., 1993 ; Miller et O'Callagan, 1993 ; Colado et Green, 1994 ; Hewitt et Green, 1994).

Cependant, les bienfaits de toutes ces substances n'ont souvent été démontrés que par administration simultanée avec la MDMA. Ceci nuance leur intérêt thérapeutique puisqu'habituellement, le médecin soigne un consommateur ayant déjà absorbé une dose excessive de MDMA. Une seule étude s'est intéressée à ce problème et a montré que la fluoxétine conserve un certain pouvoir protecteur pendant les quelques heures qui suivent l'injection de MDMA (Schmidt et Taylor, 1990).

En conclusion, l'action principale immédiate de la MDMA est de provoquer des libérations massives de sérotonine et dans une moindre proportion, de dopamine et de noradrénaline dans le système nerveux central. La plupart des effets psychotropes de cette drogue seraient dus à ces libérations. Chez l'animal, l'activation des neurones sérotoninergiques favorise les comportements répétitifs et la libération de sérotonine tend à le mettre dans un état de confiance en diminuant sa sensibilité aux stimuli externes. Cette indifférence au monde environnant pourrait, chez l'homme, lever certaines appréhensions et par là, favoriser l'expression des émotions et la communication avec les autres ou, du moins, l'impression d'avoir une meilleure communication. On

peut également formuler l'hypothèse que la libération de sérotonine produite par la MDMA facilite la danse répétitive associée à la musique « techno » et peut participer à la survenue d'un état de transe. L'augmentation de la libération de dopamine serait plus liée aux effets psychostimulants de la MDMA, c'est-à-dire au sentiment de satisfaction, à la confiance en soi et à l'absence de sensation de fatigue que la drogue procure. Il est aussi probable que si la MDMA est capable d'induire une véritable toxicomanie avec un développement d'une dépendance psychique au produit, ce serait en raison de sa capacité à induire une libération de dopamine.

Les expériences chez l'animal conduisent à souligner les risques de lésions des neurones sérotoninergiques entraînés par un usage répété d'ecstasy. Chez les primates, les systèmes sérotoninergiques sont particulièrement sensibles à la MDMA et leur aptitude à récupérer après une lésion est plus faible que dans d'autres espèces. Il faut insister sur le fait que les premiers signes d'une atteinte des fibres sérotoninergiques sont observés, chez le singe, avec des doses de MDMA qui ne sont pas très supérieures à celles absorbées par l'utilisateur humain. Complètement négligés dans l'opinion, les risques d'atteinte neurologique permanente sont bien plus élevés avec l'ecstasy qu'avec des drogues dites « dures » comme la cocaïne ou l'héroïne. De nombreuses données psychiatriques suggèrent qu'un déficit fonctionnel de la transmission sérotoninergique dans le cerveau peut être une des causes de la dépression chez l'homme. Il est donc possible que l'usage répété d'ecstasy entraîne une sensibilité rémanente à des affections dépressives. Les risques neurologiques et psychiatriques liés à la consommation d'ecstasy sont encore mal évalués chez l'homme et un effort de recherche dans ce domaine est nécessaire.

La toxicité de la MDMA est étudiée, chez l'animal, en suivant des procédures qui n'ont rien à voir avec les modes de consommation humaines. Expérimentalement, la dégénérescence des terminaisons sérotoninergiques est le plus souvent évaluée après un traitement subchronique de MDMA, consistant en huit doses réparties sur quatre jours. Il serait souhaitable d'étudier les atteintes sérotoninergiques chez des animaux traités à la MDMA de manière journalière ou hebdomadaire et de plus en association avec du cannabis ou de l'alcool, pour se rapprocher des habitudes constatées chez la plupart des consommateurs d'ecstasy.

Il est possible que de nouvelles drogues de synthèse, en particulier des dérivés de la phényléthylamine encore plus toxiques que la MDMA, apparaissent sur le marché de la drogue. On connaît déjà la parachloroamphétamine qui, heureusement, n'est pas consommée. Il n'existe pas en France de structures de recherche qui évaluent, rapidement et en profondeur, les dangers liés à une nouvelle molécule arrivant sur le marché de la drogue. De ce point de vue, il est significatif de constater qu'il n'existe aucune étude française sur les effets de la MDMA chez l'animal. Les structures d'alerte concernent, en général, les risques médicaux qui apparaissent immédiatement après la prise de drogue. Si

les drogues de synthèse devaient se développer encore dans l'avenir, il semble-rail utile d'inciter les laboratoires de recherche à étudier les effets pharmacologiques de ces nouvelles molécules et à évaluer leurs effets neurotoxiques. De telles études permettraient d'apprécier les risques de manière rationnelle et de trouver, éventuellement, des réponses pour les diminuer.

BIBLIOGRAPHIE

ALI SF, SCALLET AC, NEWPORT GD, LIPE GW, HOLSON RR, SLIKKER W. Persistent neurochemical and structural changes in rat brain after oral administration of MDA. *Res Commun Subs Abuse* 1989, **10** : 225-235

ALI SF, TANDON P, TILSON HA, LIPE GW, NEWPORT GD, SLIKKER W. Intracerebral and oral administration of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Distribution and neurochemical alterations in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1990, **183** : 450-451

ALI SF, NEWPORT GD, SCALLET AC, BINIENDA Z, FERGUSON SA et coll. Oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) produces selective serotonergic depletion in the nonhuman primate. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15** : 91-96

AXT KJ, MULLEN CA, MOLLIVER ME. Cytopathologic features indicative of 5-hydroxytryptamine axon degeneration are observed in rat brain after administration of d- and l- methylenedioxymphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 244-247

AZMITIA EC, MURPHY RB, WHITAKER-AZMITIA PM. MDMA (Ecstasy) effects on cultured serotonergic neurons : Evidence for Ca^{2+} -dependent toxicity linked to release. *Brain Res* 1990, **510** : 97-103

BATTAGLIA G, BROOKS BP, KULSAKDINUN C, de SOUZA EB. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* 1988a, **149** : 159-163

BATTAGLIA G, YEH SY, de SOUZA EB. MDMA-induced neurotoxicity : parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1988b, **29** : 269-274

BATTAGLIA G, de SOUZA EB. Pharmacologic profile of amphetamine derivatives at various brain recognition sites : Selective effects on serotonergic systems. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 240-258

BATTAGLIA G, SHARKEY J, KUHAR MJ, de SOUZA EB. Neuroanatomic specificity and time course of alterations in rat brain serotonergic pathways induced by MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) : Assessment using quantitative autoradiography. *Synapse* 1991, **8** : 249-260

BERGER UV, GU XF, VAN LANGE JW, AZMITIA EC. Evidence for a common mechanism of serotonin release induced by substituted amphetamines in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1992a, **648** : 358-360

BERGER UV, GU XF, AZMITIA EC. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992b, **215** : 153-160

BRADBERRY CW. Microdialysis assessment of the impact of (+)3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, and cocaethylene on serotonergic neurons. *Drug Dev Res* 1994, **33** : 1-9

BRODKIN J, MALYALA A, NASH JF. Effect of acute monoamine depletion on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **45** : 647-653

CADET JL, LADENHEIM B, BAUM I, CARLSON E, EPSTEIN C. CuZn-superoxide dismutase (CuZnSOD) transgenic mice show resistance to the lethal effects of methylenedioxyamphetamine (MDA) and of methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res* 1994, **655** : 259-262

CADET JL, LADENHEIM B, HIRATA H, ROTHMAN RB, ALI S et coll. Superoxide radicals mediate the biochemical effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Evidence from using CuZn-superoxide dismutase transgenic mice. *Synapse* 1995, **21** : 169-176

CALLAWAY CW, JOHNSON MP, GOLD LH, NICHOLS DE, GEYER MA. Amphetamine derivatives induce locomotor hyperactivity by acting as indirect serotonin agonists. *Psychopharmacology* 1991, **104** : 293-301

CALLAWAY CW, GEYER MA. Tolerance and cross-tolerance to the activating effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and a 5-hydroxytryptamine (1B) agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **263** : 318-326

CALLAWAY CW, REMPEL N, PENG RY, GEYER MA. Serotonin 5-HT₁-like receptors mediate hyperactivity in rats induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Psychopharmacology* 1992, **7** : 113-127

COLADO MI, MURRAY TK, GREEN AR. 5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizocilpine. *Br J Pharmacol* 1993, **108** : 583-589

COLADO MI, GREEN AR. A study of the mechanism of MDMA (« Ecstasy »)-induced neurotoxicity of 5-HT neurones using chlormethiazole, dizocilpine and other protective compounds. *Br J Pharmacol* 1994, **111** : 131-136

COLADO MI, GREEN AR. The spin trap reagent alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron prevents « ecstasy »-induced neurodegeneration of 5-hydroxytryptamine neuron. *Eur J Pharmacol* 1995, **280** : 343-346

DE SOUZA EB, BATTAGLIA G. Effects of MDMA and MDA on brain serotonin neurons : Evidence from neurochemical and autoradiographic studies. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 196-222

DE SOUZA EB, BATTAGLIA G, INSEL TR. Neurotoxic effects of MDMA on brain serotonin neurons : Evidence from neurochemical and radioligand binding studies. *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 682-698

DRAGUNOW M, LOGAN B, LAVERTY R. 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine induces Fos-like proteins in rat basal ganglia : Reversal with MK 801. *Eur J Pharmacol-Mol* 1991, **206** : 255-258

ELAYAN I, GIBB JW, HANSON GR, FOLTZ RL, LIM HK, JOHNSON M. Long-term alteration in the central monoaminergic systems of the rat by 2,4,5-trihydroxyamphetamine but not by 2-hydroxy-4,5-methylenedioxy-methamphetamine or 2-hydroxy-4,5-methylenedioxyamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, **221** : 281-288

ELAYAN I, GIBB JW, HANSON GR, LIM HK, FOLTZ RL, JOHNSON M. Short-term effects of 2,4,5-trihydroxyamphetamine, 2,4,5-trihydroxymethamphetamine and 3,4-dihydroxymethamphetamine on central tryptophan hydroxylase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265** : 813-818

FINNEGAN KT, RICAURTE GA, RITCHIE LD, IRWIN I, PEROUTKA SJ, LANGSTON JW. Orally administered MDMA causes a long-term depletion of serotonin in rat brain. *Brain Res* 1988, **447** : 141-144

FISCHER C, HATZIDIMITRIOU G, WLOS J, KATZ J, RICAURTE G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « ecstasy »). *J Neurosci* 1995, **15** : 5476-5485

FITZGERALD JL, REID JJ. Effects of methylenedioxymethamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1990, **191** : 217-220

FITZGERALD JL, REID JJ. Interactions of methylenedioxymethamphetamine with monoamine transmitter release mechanisms in rat brain slices. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1993, **347** : 313-323

GOUGH B, ALI SF, SLIKKER JR W, HOLSON RR. Acute effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **39** : 619-623

GUDELSKY GA, YAMAMOTO BK, NASH JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1994, **264** : 325-330

GUDELSKY GA, NASH JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine : Implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem* 1996, **66** : 243-249

HARVEY JA, MCMASTER SE, ROMANO AG. Methylenedioxyamphetamine : Neurotoxic effects on serotonergic projections to brainstem nuclei in the rat. *Brain Res* 1993, **619** : 1-14

HEWITT KE, GREEN AR. Chlormethiazole, dizocilpine and haloperidol prevent the degeneration of serotonergic nerve terminals induced by administration of MDMA (« Ecstasy ») to rats. *Neuropharmacology* 1994, **33** : 1589-1595

HIRAMATSU M, KUMAGAI Y, UNGER SE, CHO AK. Metabolism of methylenedioxymethamphetamine : Formation of dihydroxymethamphetamine and a quinone identified as its glutathione adduct. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **254** : 521-527

HIRAMATSU M, CHO AK. Enantiomeric differences in the effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on extracellular monoamines and metabolites in the striatum of freely-moving rats : An in vivo microdialysis study. *Neuropharmacol* 1990, **29** : 269-275

HIRAMATSU M, DISTEFANO E, CHANG AS, CHO AK. A pharmacokinetic analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on monoamine concentrations in brain dialysates. *Eur J Pharmacol* 1991, **204** : 135-140

HUANG X, NICHOLS DE. 5-HT₂ receptor-mediated potentiation of dopamine synthesis and central serotonergic deficits. *Eur J Pharmacol* 1993, **238** : 291-296

HUGHES P, DRAGUNOW M. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev* 1995, **47** : 133-178

INSEL TR, BATTAGLIA G, JOHANNESSEN JN, MARRA S, de SOUZA EB. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« Ecstasy ») selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1989, **249** : 713-720

JACOBS BL, FORNAL CA. Serotonin and behavior : a general hypothesis. In : *Psychopharmacology : The fourth generation of progress*, édité par Bloom FE et Kupper DJ, Raven Press, New York (USA) 1995, pp 461-469

JENSEN KE, OLIN J, HAYKAL-COATES N, O'CALLAGHAN J, MILLER DB, DE OLMOS JS. Mapping toxicant-induced nervous system damage with a cupric silver stain : A quantitative analysis of neural degeneration induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *NIDA Res Monogr* 1993, **136** : 133-154

JOHNSON M, BUSH LG, GIBB JW, HANSON GR. Blockade of the 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced changes in neurotensin and dynorphin A systems. *Eur J Pharmacol* 1991a, **193** : 367-370

JOHNSON MP, FRESCAS SP, OBERLENDER R, NICHOLS DE. Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane and 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan : Similarities to 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine (MDMA). *J Med Chem* 1991b, **34** : 1662-1668

JOHNSON M, BUSH LG, MIDGLEY L, GIBB JW, HANSON GR. MK-801 blocks the changes in neurotensin concentrations induced by methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, and GBR 12909. *Ann N Y Acad Sci* 1992a, **668** : 350-352

JOHNSON M, ELAYAN I, HANSON GR, FOLTZ RL, GIBB JW, LIM HK. Effects of 3,4-dihydroxymethamphetamine and 2,4,5-trihydroxymethamphetamine, two metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on central serotonergic and dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 1992b, **261** : 447-453

JOHNSON M, MITROS K, STONE DM, ZOBRIST R, HANSON GR, GIBB JW. Effect of flunarizine and nimodipine on the decrease in tryptophan hydroxylase activity induced by methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1992c, **261** : 586-591

JOHNSON M, BUSH LG, HANSON GR, GIBB JW. Effects of ritanserin on the 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced decrease in striatal serotonin concentration and on the increase in striatal neurotensin and dynorphin A concentrations. *Biochem Pharmacol* 1993, **46** : 770-772

KANKAANPAA A, MERIRINNE E, LILLSUNDE P, SEPPALA T. The acute effects of amphetamine derivatives on extracellular serotonin and dopamine levels in rat nucleus accumbens [In Process Citation. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 1003-1009

LAVERTY R, LOGAN BJ. Protection by MK 801 and other drugs of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats and mice. *Eur J Pharmacol* 1990, **183** : 451-452

LIM HK, FOLTZ RL. In vivo formation of aromatic hydroxylated metabolites of 3,4-(methylenedioxy)-methamphetamine in the rat : Identification by ion trap ms/ms and ms/ms/ms techniques. *Biol Mass Spectrom* 1991, **20** : 677-686

LOGAN BJ, LAVERTY R, SANDERSON WD, YEE YB. Differences between rats and mice in MDMA (methylenedioxymethylamphetamine) neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 1988, **152** : 227-234

LOGAN BJ, LAVERTY R. MK 801 blocks the dopaminergic neurotoxicity of MDMA in mice. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1989, **67** : 51-52

LYON RA, GLENNON RA, TITELER M. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Stereoselective interactions at brain 5HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Psychopharmacol* 1986, **88** : 525-526

MAMOUNAS LA, MULLEN CA, O'HEARN E, MOLLIVER ME. Dual serotoninergic projections to forebrain in the rat : Morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives. *J Comp Neurol* 1991, **314** : 558-586

MATTHEWS RT, CHAMPNEY TH, FRYE GD. Effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on brain dopaminergic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **33** : 741-747

McKENNA DJ, PEROUTKA SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « Ecstasy »). *J Neurochem* 1990, **54** : 14-22

McKENNA DJ, GUAN XM, SHULGIN AT. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) analogues exhibit differential effects on synaptosomal release of 3H-dopamine and 3H-5-hydroxytryptamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **38** : 505-512

MILLER DB, O'CALLAGHAN JP. The interactions of MK-801 with the amphetamine analogues D-methamphetamine (D-METH), 3,4-methylenedioxymethamphetamine (D-MDMA) or D-fenfluramine (D-FEN) : Neural damage and neural protection. *Ann N Y Acad Sci* 1993, **679** : 321-324

NASH JF, MELTZER HY, GUDELSKY GA. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on 3,4-dihydroxyphenylalanine accumulation in the striatum and nucleus accumbens. *J Neurochem* 1990, **54** : 1062-1067

NASH JF, NICHOLS DE. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxyamphetamine and structurally related analogues. *Eur J Pharmacol* 1991, **200** : 53-58

NASH JF, ARORA RC, SCHREIBER MA, MELTZER HY. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on [3H]paroxetine binding in the frontal cortex and blood platelets of rats. *Biochem Pharmacol* 1991, **41** : 79-84

NASH JF, ROTH BL, BRODKIN JD, NICHOLS DE, GUDELSKY GA. Effect of the R(-) and S(+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidylinositol turnover in cultured cells expressing 5-HT(2A) or 5-HT(2C) receptors. *Neurosci Lett* 1994, **177** : 111-115

NICHOLS DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class : entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986, **18** : 305-313

OBRADOVIC T, IMEL KM, WHITE SR. Repeated exposure to methylenedioxymethamphetamine (MDMA) alters nucleus accumbens neuronal responses to dopamine and serotonin. *Brain Res* 1998, **785** : 1-9

O'CALLAGHAN JP, MILLER DB. Neurotoxicity profiles of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **270** : 741-751

PARIS JM, CUNNINGHAM KA. Lack of serotonin neurotoxicity after intracerebral microinjection of (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res Bull* 1992, **28** : 115-119

PAULUS MP, GEYER MA. The effects of MDMA and other methylenedioxy-substituted phenylalkylamines on the structure of rat locomotor activity. *Neuropsychopharmacol* 1992, **7** : 15-31

PEROUTKA SJ. Relative insensitivity of mice to 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) neurotoxicity. *Res Commun Subs Abuse* 1988, **9** : 193-206

PIERCE PA, PEROUTKA SJ. Ring-substituted amphetamine interactions with neurotransmitter receptor binding sites. *Neurosci Letts* 1988, **95** : 208-212

REMPEL NL, CALLAWAY CW, GEYER MA. Serotonin(1B) receptor activation mimics behavioral effects of presynaptic serotonin release. *Neuropsychopharmacol* 1993, **8** : 201-211

RICAUARTE GA, FINNIGAN KE, NICHOLS DE, DELANNEY LE, IRWIN I, LANGSTON JW. 3,4-methylenedioxyethylamphetamine, a novel analogue of MDMA, produces long-lasting depletion of serotonin in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987, **137** : 265-268

RICAUARTE GA, DELANNEY LE, IRWIN I, LANGSTON JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate : Importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988a, **446** : 165-168

RICAUARTE GA, FORNO LS, WILSON MA, DELANNEY LE, IRWIN I et coll. (+/-)-3,4-Methylenedioxy-methamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *J Am Med Assoc* 1988b, **260** : 51-55

RICAUARTE GA, DELANNEY LE, WIENER SG, IRWIN I, LANGSTON JW. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res* 1988c, **474** : 359-363

RICAURTE GA, MARTELLO AL, KATZ JL, MARTELLO MB. Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates : Neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 616-622

RUDNICK G, WALL SC. The molecular mechanism of « ecstasy » [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)] : Serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992, **89** : 1817-1821

RUDNICK G, WALL SC. Non-neurotoxic amphetamine derivatives release serotonin through serotonin transporters. *Mol Pharmacol* 1993, **43** : 271-276

SCALLET AC, LIPE GW, ALI SF, HOLSON RR, FRITH CH, SLIKKER W JR. Neuropathological evaluation by combined immunohistochemistry and degeneration-specific methods : Application to methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicol* 1988, **9** : 529-537

SCANZELLO CR, HATZIDIMITRIOU G, MARTELLO AL, KATZ JL, RICAURTE GA. Serotonergic recovery after (+/-) 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine injury : Observations in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **264** : 1484-1491

SCHMIDT CJ, WU L, LOVENBERG W. Methylenedioxymethamphetamine : a potentially neurotoxic amphetamine analogue. *Eur J Pharmacol* 1986, **124** : 175-178

SCHMIDT CJ, ABBATE GM, BLACK CK, TAYLOR VL. Selective 5-hydroxytryptamine 2 receptor antagonists protect against the neurotoxicity of methylenedioxymethamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990a, **255** : 478-483

SCHMIDT CJ, BLACK CK, ABBATE GM, TAYLOR VL. Chloral hydrate anesthesia antagonizes the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1990b, **191** : 213-216

SCHMIDT CJ, BLACK CK, ABBATE GM, TAYLOR VL. Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT₂ receptors. *Brain Res* 1990c, **529** : 85-90

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Reversal of the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by 5-HT uptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1990, **181** : 133-136

SCHMIDT CJ, BLACK CK, TAYLOR VL. L-DOPA potentiation of the serotonergic deficits due to a single administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine or methamphetamine to rats. *Eur J Pharmacol* 1991, **203** : 41-49

SCHMIDT CJ, FADAYEL GM, SULLIVAN CK, TAYLOR VL. 5-HT₂ receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function : Studies with MDL 100, 907 and the amphetamine analogue, 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, **223** : 65-74

SLIKKER W JR, ALI SF, SCALLET AC, FRITH CH, NEWPORT GD, BAILEY JR. Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 448-457

SPANOS LJ, YAMAMOTO BK. Acute and subchronic effects of methylenedioxymethamphetamine [(+/-)MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **32** : 835-840

SPANOS LJ, YAMAMOTO BK. Erratum : Acute and subchronic effects of methylenedioxymethamphetamine [(+/-) MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat (*Pharmacol Biochem Behav* (1989) **32**, 835-840). *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **34** : 697

SPRAGUE JE, NICHOLS DE. Inhibition of MAO-B protects against MDMA-induced neurotoxicity in the striatum. *Psychopharmacol* 1995a, **118** : 357-359

SPRAGUE JE, NICHOLS DE. The monoamine oxidase-B inhibitor L-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced lipid peroxidation and long-term serotonergic deficits. *J Pharmacol Exp Ther* 1995b, **273** : 667-673

STEELE TD, NICHOLS DE, YIM GKW. MDMA transiently alters biogenic amines and metabolites in mouse brain and heart. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **34** : 223-227

STEELE TD, BREWSTER WK, JOHNSON MP, NICHOLS DE, YIM GKW. Assessment of the role of alpha-methylepine in the neurotoxicity of MDMA. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **38** : 345-351

STEELE TD, MCCANN UD, RICAURTE GA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « Ecstasy ») : Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994, **89** : 539-551

STONE DM, HANSON GR, GIBB JW. Differences in the central serotonergic effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in mice and rats. *Neuropharmacol* 1987, **26** : 1657-1661

STONE DM, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **247** : 79-87

STONE DM, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *Eur J Pharmacol Mol* 1989a, **172** : 93-97

STONE DM, HANSON GR, GIBB JW. In vitro reactivation of rat cortical tryptophan hydroxylase following in vivo inactivation by methylenedioxymethamphetamine. *J Neurochem* 1989b, **53** : 572-581

WALL SC, GU H, RUDNICK G. Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultured cell lines : amphetamine specificity for inhibition and efflux. *Mol Pharmacol* 1995, **47** : 544-550

WICHEMS CH, HOLLINGSWORTH CK, BENNETT BA. Release of serotonin induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons : Further evidence for calcium-independent mechanisms of release. *Brain Res* 1995, **695** : 10-18

WILSON MA, MOLLIVER ME. Microglial response to degeneration of serotonergic axon terminals. *Glia* 1994, **11** : 18-34

WOTHERSPOON G, SAVERY D, PRIESTLEY JV, RATTRAY M. Repeated administration of MDMA down-regulates preprocholecystokinin mRNA expression but not tyrosine hydroxylase mRNA expression in neurons of the rat substantia nigra. *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 25 : 34-40

ZHENG YW, LAVERTY R. Neurotoxic effects of MDMA in different strains of mice. *Proceedings of the University of Otago Medical School* 1993, 71 : 5-6