

3

Mécanisme d'action : aspects cellulaires

La description des effets pharmacologiques de ce qui est dénommé « ecstasy » est rendue difficile en raison de la très grande diversité chimique des composants majeurs et mineurs qui peuvent être présents dans ce produit. En effet, le constituant le mieux connu est la MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine), mais le nom « d'ecstasy » est aussi donné à des préparations contenant divers produits physiologiquement actifs d'origine synthétique ou naturelle. Il peut s'agir de molécules telles que l'acide gamma-hydroxybutyrique, γ -OH, ou encore un mélange de produits d'origine végétale contenant de l'éphédrine, de la caféine et de la scopolamine. Ceci constitue une différence majeure avec des drogues, comme les opioïdes, dont l'axe d'action physiologique et pharmacologique est mieux déterminé. Dans l'édition des années 1980 d'un livre de référence en matière de pharmacologie, Godman et Gilman, l'amphétamine et les molécules, comme la MDA, la MDMA, sont regroupées avec le LSD, la mescaline, la phencyclidine et diverses molécules apparentées sous la rubrique « psychédéliques » avec les mentions « hallucinogènes », « psychotomimétiques », « psychotogènes ». Dans la dernière édition, les dérivés amphétaminiques sont rassemblés avec la cocaïne, la caféine et le khat sous l'intitulé « psychostimulants ». En fait, chacune de ces substances produit bien une excitation de l'activité mentale, mais avec de grandes différences ressenties par le sujet, selon la vitesse avec laquelle elle se produit, le degré d'activation atteint et sa durée.

Les données bibliographiques qui ont été analysées concernent la MDMA, considérée comme le constituant le plus fréquent et chef de file d'une grande famille de molécules dérivant de l'amphétamine par adjonction d'un hétérocyclique méthylène-dioxy.

Conditions expérimentales d'étude chez l'animal

Les études expérimentales ont été réalisées *in vitro* et *in vivo*, exceptionnellement sur des invertébrés, mais beaucoup plus généralement sur des vertébrés, en particulier des rongeurs, majoritairement le rat, moins fréquemment la

souris. Les expérimentations sur des primates non humains sont beaucoup plus rares, ce qui constitue une carence regrettable (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). En effet, les courbes de relation entre doses de MDMA et réponses déterminées en prenant comme index le pourcentage de déplétion en sérotonine présentent de grandes différences selon que les déterminations sont faites sur un primate non humain, singe écureuil, ou un rongeur, le rat (figure 3.1 A). D'autre part, l'étude comparative de l'évolution de ce taux après une intoxication de brève durée, deux administrations de 5 mg/kg/j pendant 4 jours de suite, montre elle aussi une différence extrême entre primates non-humains et rats (figure 3.1 B) (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). Ces très grands écarts, résultant peut-être de voies de métabolisation différentes entre rongeurs et primates, rendent compte d'une généralisation du processus neurotoxique chez ces derniers par suite d'une atteinte qui n'est plus limitée aux ramifications terminales et structures synaptiques, mais touche aussi les corps cellulaires, ce qui correspond à une plus grande sensibilité de réponse des primates. La pente extrêmement élevée de la courbe représentative de la relation entre doses de MDMA et déplétion de sérotonine (figure 3.1 A) témoigne d'une plus grande réactivité des systèmes sérotoninergiques des primates par rapport à ceux des rongeurs. Bien que ces essais n'aient été réalisés que sur des petits lots de 3 singes écureuil, la faible amplitude des écarts-types est en faveur d'une faible variabilité interindividuelle, au moins pour cette espèce de primates. Cette plus grande réactivité des systèmes sérotoninergiques chez le primate signifie que le passage à une dose létale pourra être atteint brutalement. Au total, ces données justifient la nécessité de valider, sur le primate, les nombreux résultats rapportant dans de multiples publications des résultats obtenus chez les rongeurs.

De manière générale, les doses employées chez les rongeurs se situent entre 5 et 20 mg, parfois 40 mg, par voie sous cutanée, en dose unique ou, très souvent, selon un schéma standard : administration répétée deux fois par jour pendant 4 jours. Cependant, une étude de toxicologie a été faite sur le rat en utilisant uniquement la voie orale, avec une prise unique allant de 20 à 320 mg/kg en montrant qu'une seule administration de 20 ou 40 mg/kg par voie orale produit une hyperactivité dont la durée, 8 à 10 heures, est supérieure à celle qui est observée pour les mêmes doses administrées par voie intrapéritonéale (De Souza et coll., 1997). Rappelons que l'ecstasy est prise oralement, un élément qui intervient dans la bonne réputation accordée à ce produit par ceux qui l'utilisent de préférence aux « drogues qui doivent être injectées ». Chez le singe, les dosages employés varient entre 2,5 et 5 mg, avec deux administrations par jour pendant quatre jours consécutifs (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). Ces différences de doses rapportées au poids corporel témoignent d'une sensibilité 4 à 8 fois plus grande pour les primates. Enfin, que ce soit chez les rongeurs ou les primates non humains, les répartitions dans le temps des administrations, même dans des traitements qualifiés de « chroniques », ne correspondent pas à une transposition de ce qui semble être le schéma le plus probable pour les usagers « récréationnels »

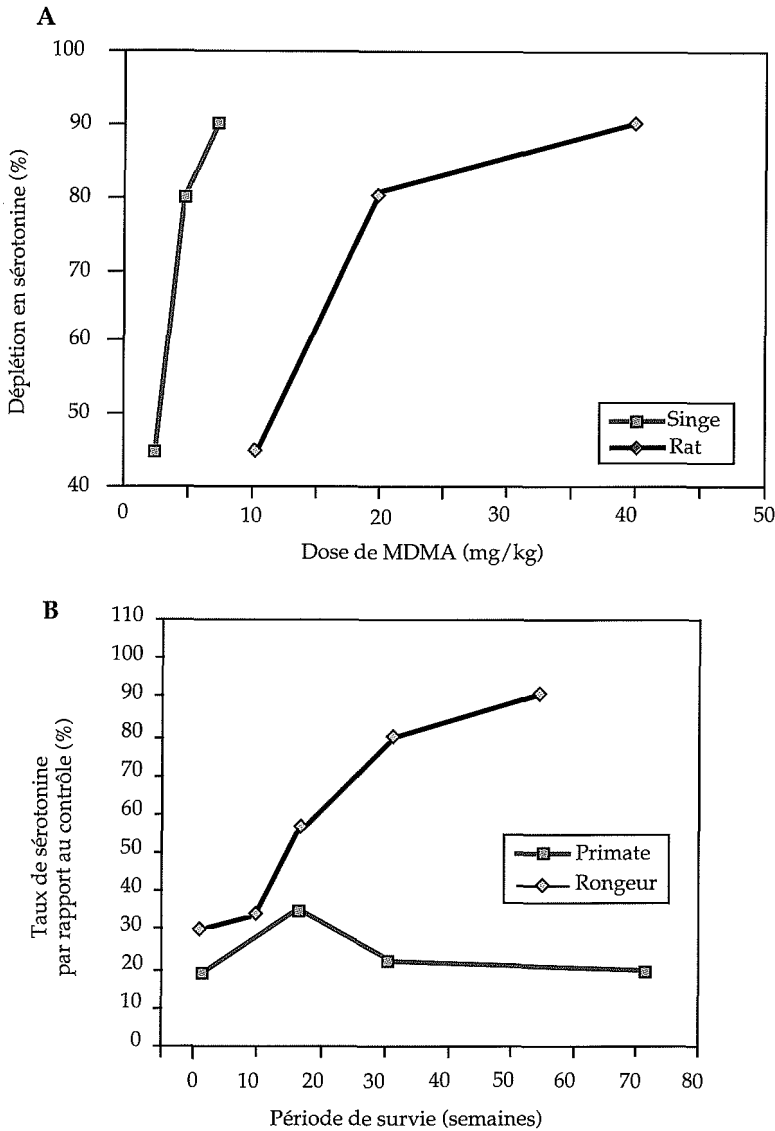


Figure 3.1 : Illustration des différences entre rongeurs et primates pour les réponses à l'administration de MDMA (d'après Ricaurte et McCann, 1992).

A. Relation entre dose administrée et taux de déplétion en sérotonine cérébrale
 B. Evolution des taux de sérotonine après un traitement unique. La divergence des évolutions démontre que l'atteinte des neurones sérotoninergiques est réversible chez les rongeurs, tandis qu'elle est irréversible chez les primates. Cette différence résulte du fait que les corps cellulaires sont détruits chez les seconds alors que l'atteinte est limitée aux ramifications terminales pour les premiers, ce qui permet une repousse de ces terminaisons, avec toutefois le risque d'une redistribution plus ou moins anarchique.

avec une ou plusieurs prises en une soirée, une pause d'une semaine et une répétition au long cours.

Les techniques employées pour réaliser ces investigations physiologiques et pharmacologiques vont d'études *in vitro* sur synaptosomes ou tranches de tissu cérébral, à des déterminations en conditions *in vivo* de taux cérébral en monoamines, sérotonine, le plus souvent, mais aussi dopamine et noradrénaline, en utilisant des techniques de microdialyse ou encore des enregistrements électrophysiologiques de l'activité neuronale. Certaines investigations ont porté sur des modifications d'activité endocrinienne, ainsi que, plus rarement, sur des réponses du système nerveux végétatif.

Cibles de la MDMA

L'analyse de l'ensemble des publications met en évidence que la cible primaire de la MDMA et de ses homologues est constituée par les neurones sérotoninergiques, cible commune aux hallucinogènes dérivant de la tryptamine (N,N-diméthyltryptamine), des ergolines (LSD), des phényléthylamines et phénylisopropylamine (mescaline, 1-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl) 2-aminopropane (DOM), MDMA et analogues) (Sanders-Bush et Breeding, 1991 ; Leonhardt et coll., 1992 ; Weinstein et coll., 1994).

Les neurones sérotoninergiques font partie de ce qu'on appelle, d'habitude, les voies et systèmes de modulation, ensemble complémentaire des multiples voies et systèmes de commande ou d'exécution, dans une vision un peu excessivement dichotomique, mais commode, de l'organisation du système nerveux central. Le premier ensemble (voies et systèmes de modulation) est formé à partir de populations d'un petit nombre de neurones, dont les corps cellulaires sont rassemblés dans des noyaux, tels que le locus coeruleus pour la plus grande partie des neurones noradrénergiques, la substantia nigra (et aire ventrotégmentale chez les rongeurs) pour les neurones dopaminergiques à l'origine de voies longues, les divers noyaux du raphé pour les voies sérotoninergiques. Tous ces neurones sont caractérisés par un très grand degré de ramification des axones, dont les multiples branches s'achèvent dans un nombre très important de structures cibles, aussi bien dans des structures sous-corticales que dans les diverses aires corticales. Ces ramifications axoniques ne donnent pas des synapses sous la forme d'un bouton terminal, mais comportent des séries de varicosités qui établissent des successions de contacts synaptiques. Ce mode d'organisation se caractérise par une concentration des corps cellulaires, une grande dissémination des zones innervées, et donc une faible précision dans la diffusion des messages.

L'organisation du second ensemble (voies et systèmes de commandes ou d'exécution) est caractérisée par une multiplicité des populations neuronales, des axones faiblement ramifiés donnant des bouquets de terminaisons rassemblées de manière plus focale, plus topique avec une identification beaucoup

plus précise des cibles et l'utilisation de neurotransmetteurs en relation avec des récepteurs, donnant un délai de réponse plus bref. De ce fait, cet ensemble assure un transfert d'information avec une grande précision dans l'espace et le temps. Les voies de modulation vont intervenir en jouant sur des aspects quantitatifs, ainsi qu'en fournissant une tonalité qualitative générale sur ces transferts. Pour achever cette description rapide, il faut mentionner que ces systèmes de modulation sont impliqués dans des processus généraux, comme des mécanismes de renforcement positifs dans le cas du système dopaminergique, en particulier. Enfin, on peut considérer que le système noradrénergique correspond à la forme la plus extrême d'un système de neuromodulation : population neuronale très limitée et rassemblée, extension maximale du réseau de ramifications axoniques et cibles terminales représentées par l'ensemble des aires corticales et structures sous-corticales. Le système sérotoninergique comprend des populations neuronales séparées en plusieurs noyaux avec des cibles plus limitées pour chaque groupe. C'est pourquoi, les fonctions attribuables à ces divers ensembles sont mieux définissables, tout particulièrement pour les voies sérotoninergiques à direction spinale.

La MDMA provoque, d'abord, un accroissement du taux de sérotonine libre dans le milieu extracellulaire, de l'ordre de 30 à 64 % dans des régions de l'encéphale, telles que le cortex frontal (Romano et coll., 1994). Cet effet est observé également au niveau des noyaux sérotoninergiques du raphé dorsal (Sprouse et coll., 1990). Cette libération se produit aussi au niveau de territoires recevant une innervation sérotoninergique, comme le striatum, l'hippocampe et l'hypothalamus, avec un délai de 30 à 120 minutes après l'injection. Cet accroissement du taux de sérotonine libre est transitoire. Il est suivi d'une baisse persistante d'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme à l'origine de la formation de sérotonine, et d'un ralentissement du turnover de la sérotonine contenue dans les neurones cérébraux. On observe ensuite une diminution du taux de sérotonine (Schmidt et Taylor, 1987, 1988 ; Johnson et coll., 1988a, 1988b, 1992 ; Romano et coll., 1994 ; McGarvey et coll., 1995a ; Zheng et coll., 1997). Cet effet s'établit au bout de trois heures et peut persister 14 jours après l'injection d'une dose unique de 10 mg/kg de MDA. Une étude a comparé les libérations de sérotonine dans le cortex frontal et dans l'hippocampe, en réponse à une stimulation électrique du noyau dorsal du raphé, deux semaines après traitement avec de la MDMA à raison de 20 mg/kg, deux fois par jour pendant quatre jours. Ce traitement induit une diminution des deux tiers de la quantité de sérotonine libérée dans le cortex frontal alors qu'il n'y a pas de changement significatif au niveau de l'hippocampe (Gartside et coll., 1996).

La comparaison des effets des isomères optiques de la MDMA et de ses métabolites hydroxylés, produits par oxydation sous l'influence d'une isoforme de cytochrome oxydase P2D, suggère fortement que la déplétion sérotoninergique serait due non pas à la MDMA elle-même, mais aux formes hydroxylées, DHMA, THMA (Chu et coll., 1996). De même, il a été montré

chez le rat que la métabolisation de la MDMA conduit à une forme oxydée et conjuguée avec du glutathion, la 2,5-bis (glutathion S-yl)- α -méthyldopamine qui possède une forte capacité à provoquer une déplétion sélective en sérotonine, tout en reproduisant un syndrome sérotoninergique : hyperactivité, agressivité, piétinement des pattes antérieures, posture particulière de la queue, écartement des pattes postérieures entraînant une posture affaissée, salivation profuse. Ce syndrome est tout à fait comparable à celui obtenu avec la MDA et la MDMA (Miller et coll., 1997).

La capacité de la MDMA à libérer la sérotonine à partir des réserves granulaires et non-granulaires des varicosités (Zaczek et coll., 1990) paraît liée à une interaction avec les processus de recapture de la sérotonine par les ramifications terminales des axones sérotoninergiques. Il ne s'agit pas d'un mécanisme calcium-dépendant (Finnegan et coll., 1993). La question d'une compétition avec la sérotonine pour le transporteur membranaire est discutée puisque des auteurs rapportent que la MDMA ne s'accumule pas dans les synaptosomes (Wang et coll., 1987), alors que cette possibilité est mentionnée par d'autres (Zaczek et coll., 1990). L'hypothèse la plus probable paraît être celle d'une interaction avec le transporteur, entraînant un processus d'inversion de son fonctionnement qui conduit à un mouvement de sortie de la sérotonine (Hekmatpanah et Peroutka, 1990). La libération de sérotonine par la MDMA pourrait alors résulter d'un mécanisme analogue à celui qui vient d'être mis en avant pour expliquer celle de la dopamine sous l'action de l'amphétamine, puisqu'il a été montré que la MDA s'accumule dans les synaptosomes de la même manière que l'amphétamine, peut-être en se combinant avec des molécules comme l'acide N-acétylaspartique et N-acétylaspartylglutamique (Zaczek et coll., 1990). Une expérimentation réalisée sur un neurone dopaminergique géant d'un invertébré, la planorbe, ou sur des cellules isolées provenant de la lignée PC12, fait intervenir un processus biphasique pour expliquer la libération rapide de dopamine au niveau extracellulaire sous l'action de l'amphétamine. Dans un premier temps, l'amphétamine passe dans le milieu cytoplasmique par mise en jeu de transporteurs de la membrane plasmique, puis provoque le transfert de la dopamine vers le cytoplasme à partir des réserves vésiculaires. Dans un deuxième temps, l'accroissement de concentration de dopamine libre intracytoplasmique provoque une inversion du sens de fonctionnement des transporteurs de la membrane cytoplasmique avec sortie de dopamine dans le milieu extracellulaire sans relation avec l'activité des neurones dopaminergiques (Sulzer et coll., 1995). Ceci aura deux conséquences :

- l'accroissement de concentration de dopamine dans le cytoplasme représente une fourniture de substrat pour des processus d'oxydation conduisant à un stress oxydatif ;
- la réduction du taux de dopamine intravésiculaire diminue la quantité de dopamine qui sera libérée selon un processus d'exocytose calcium-dépendant en réponse à l'arrivée de signaux neuronaux.

Il a été aussi démontré que la MDMA provoque une libération de dopamine et de noradrénaline à partir des neurones dopaminergiques et noradrénergiques. Ces effets ne sont pas calcium-dépendant (Zaczek et coll., 1990) et sont bloqués par des inhibiteurs de recapture de ces médiateurs (Fitzgerald et Reid, 1990, 1994 ; Johnson et coll., 1991a) et par des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT₂ (Johnson et coll., 1994). À nouveau, la forme oxydée et conjuguée avec du glutathion de la MDMA, la 2,5-bis (glutathion S-yl)- α -méthyldopamine, se révèle active avec la capacité d'induire une libération de dopamine et de noradrénaline.

La libération de sérotonine et de dopamine par la MDMA, selon un processus en cascade impliquant d'abord la libération de sérotonine après 20 minutes puis, dans un délai de 120 minutes, celle de dopamine, a été prise en considération pour expliquer ses effets (Schechter, 1988). La libération de dopamine pourrait résulter d'un processus de facilitation, dû à l'action de la sérotonine sur divers types de récepteurs sérotoninergiques (Benloucif et coll., 1993). D'autres déterminations montrent que la libération de dopamine débute 40 minutes après injection sous-cutanée de 20 mg/kg de MDMA (Palfreyman et coll., 1993). La comparaison des accroissements de taux de dopamine dans le striatum permet de classer plusieurs dérivés dans l'ordre suivant, la MDA étant le plus actif : MDA > MDMA > MDEA > MBDB (Nash et Nichols, 1991). L'hypothèse d'une libération de dopamine par interaction entre son transporteur et la MDMA (Nash et Brodtkin, 1991) n'est pas compatible avec les résultats montrant que cette libération et l'augmentation de synthèse qui l'accompagnent résultent de l'activation de récepteurs de type 5HT₂ (Nash, 1990 ; Schmidt et coll., 1992 et 1994 ; Palfreyman et coll., 1993). Enfin, cette libération ne ferait pas intervenir le glutamate, bien qu'il soit rapporté que la MDMA provoque un accroissement du taux striatal de ce médiateur (Finnegan et Taraska, 1996).

Comme le blocage des récepteurs dopaminergiques, en particulier des récepteurs D₂, ne prévient pas la diminution d'activité de la tryptophane hydroxylase, celle-ci ne peut être attribuée à une interaction entre dopamine et récepteurs dopaminergiques pouvant être présents sur les neurones sérotoninergiques (Johnson et coll., 1988b).

Réponses physiologiques au niveau central et périphérique

Les études sur les effets physiologiques de la MDMA, effectuées au niveau du système nerveux central, comprennent des expérimentations électrophysiologiques et des recherches sur les effets endocriniens. Outre les données sur les perturbations des grandes régulations, comme celle de la prise d'aliments, en relation avec les capacités anorexigènes des dérivés amphétaminiques ou de

molécule comme la fenfluramine, il est important de prendre en compte celles qui portent sur les perturbations de la régulation thermique. En effet, toutes les observations sur les conséquences physiologiques de l'utilisation de MDMA et produits apparentés, chez l'être humain, insistent sur l'hyperthermie qui entraîne une déshydratation, de nombreuses perturbations organiques nerveuses et peut causer la mort dans les heures qui suivent l'absorption. Cette réaction d'hyperthermie résulte très probablement de la mise en jeu de plusieurs facteurs périphériques et centraux. Le fait que le dantrolène agisse efficacement pour bloquer certaines réponses d'hyperthermie représente un argument majeur en faveur d'une hyperthermie d'origine périphérique, liée à un découplage entre commande neuro-musculaire, activation des fibres contractiles et production de chaleur par la chaîne respiratoire mitochondriale. Mais on ne peut ignorer l'intervention de mécanismes centraux. Ces derniers sont en relation avec l'effet sérotoninergique de la MDMA, car ils sont bloqués par des antagonistes agissant sélectivement sur les récepteurs 5-HT₂ (Schmidt et coll., 1990). Dans tous les cas, l'hyperactivité induite expérimentalement par la MDMA va renforcer cette réponse d'hyperthermie. Cette dernière, ainsi que le syndrome sérotoninergique, représente le facteur principal de mortalité chez le rongeur (De Souza et coll., 1997). Enfin, la réponse d'hyperthermie paraît dépendre de la maturation du système nerveux central. En effet, un traitement avec des doses de 20 et 40 mg/kg ne provoque pas de perturbation significative de la température rectale chez des rats de 10 jours exposés à des températures ambiantes de 25 et 33 °C. Au contraire, les rats ayant 40 ou 70 jours vont présenter des réponses d'hyperthermie s'ils sont exposés à une température ambiante de 25 ou de 33 °C. En même temps, il a été observé que ce n'est que chez ces rats âgés de 40 et 70 jours et pour ces températures ambiantes que la MDMA provoque une baisse du taux de sérotonine (figure 3.2). Par contre, si la température ambiante est de 10°C, la MDMA induit une légère baisse de température corporelle sans baisse significative du taux de sérotonine (Broening et coll., 1995). Il faut aussi tenir compte d'une interaction entre MDMA et systèmes dopaminergiques dont les perturbations entraînent une plus grande sensibilité à l'exposition à la chaleur par perte des capacités de thermorégulation (Canini et Bourdon, 1998). Ces résultats suggèrent que la MDMA provoque directement ou indirectement une perte de capacité d'adaptation de la fonction de thermorégulation avec induction d'une hypothermie si la température ambiante est basse et d'une hyperthermie si celle-ci est élevée. Outre le fait que ces hyperthermies sont à l'origine d'accidents immédiats, il faut souligner la relation entre hyperthermie et effet toxique sur les systèmes sérotoninergiques.

Les enregistrements électrophysiologiques rendent compte des modifications de l'activité unitaire de neurones dans un nombre limité de structures : le striatum avec une prédominance pour le noyau accumbens ou striatum ventral, la substantia nigra et l'aire tegmentale ventrale, les noyaux du raphé, puis le cortex frontal, l'hippocampe, le locus coeruleus.

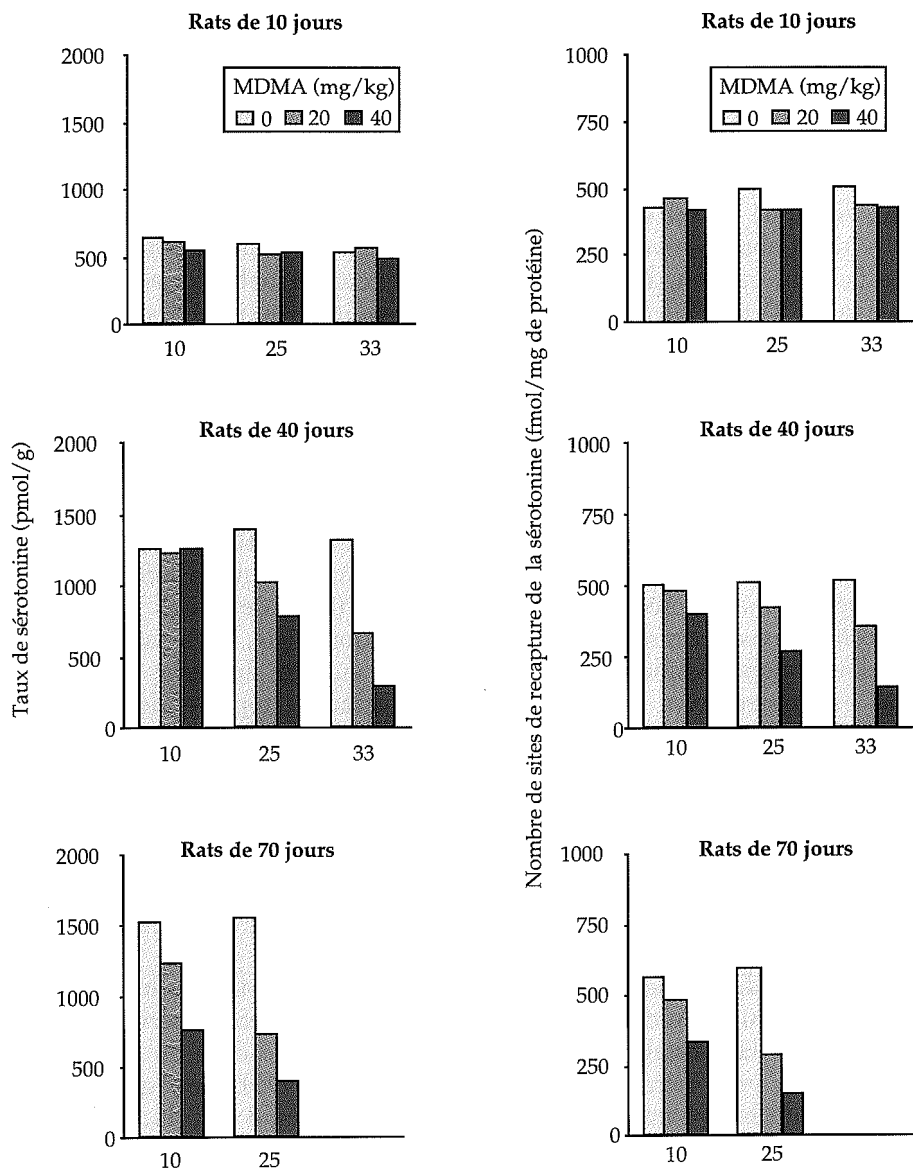


Figure 3.2 : Différences d'effets neurotoxiques de la MDMA sur le système sérotoninergique en fonction de la température ambiante et de l'âge (d'après Broening et coll., 1995).

Variation du taux de sérotonine mesurée au niveau du cortex frontal ; variation du nombre de sites de recapture de la sérotonine pris comme indice de la destruction des terminaisons synaptiques.

Les enregistrements électrophysiologiques, réalisés au niveau du noyau dorsal et médian du raphé, montrent que l'injection intraveineuse de MDMA provoque une dépression de la fréquence de formation des potentiels d'action. Celle-ci est obtenue avec des doses différentes, ce qui permet de différencier les neurones en fonction de leur sensibilité, forte ou faible, à la MDMA. Tous les neurones enregistrés dans le raphé médian et une partie de ceux enregistrés dans le raphé dorsal sont très sensibles. La diminution de moitié de leur activité est obtenue avec une dose moyenne de $86 \pm 34 \mu\text{g/kg}$ pour les neurones du raphé médian, de $128 \pm 25 \mu\text{g/kg}$ pour ceux du raphé dorsal. Il faut une dose de $1830 \pm 425 \mu\text{g/kg}$ pour diminuer, de moitié, l'activité des autres neurones du raphé dorsal (Piercey et coll., 1990). Ces résultats paraissent facilement explicables par un processus de régulation en rétroaction, sachant que la MDMA provoque une libération locale de sérotonine qui va activer des autorécepteurs ayant une localisation somatodendritique. Il serait très intéressant de caractériser plus précisément ces neurones sensibles, si ces disparités étaient retrouvées chez le primate. En effet, il est très probable que ces doses d'ED₅₀ sont obtenues lors de l'absorption humaine de MDMA. La libération de sérotonine et la diminution d'activité sont amplifiées après administration de tryptophane, le précurseur de la sérotonine (Sprouse et coll., 1990). En opposition avec ces résultats obtenus en condition aiguë, il n'a pas été trouvé de changement significatifs de l'activité des neurones du raphé dorsal dans une expérimentation comportant l'administration répétée de MDMA : 20 mg/kg deux fois par jour durant quatre jours par voie sous-cutanée, puis réalisation de l'enregistrement des neurones après un délai de deux semaines (Gartside et coll., 1996). Ces résultats sont à rapprocher de dosages ne montrant aucune différence en taux de sérotonine, ainsi que de dopamine et noradrénaline dans l'hippocampe, le striatum et le cortex de rats, une semaine après une injection sous-cutanée de 7,5 à 15 mg/kg de MDMA (Yilmaz et coll., 1995).

Il existe des divergences concernant l'effet de la MDMA sur les neurones dopaminergiques. Aucun changement d'activité n'a été observé pour les neurones de la substantia nigra après injection d'une dose de 3 mg/kg de MDMA par voie intraveineuse (Piercey et coll., 1990), alors que d'autres auteurs ont observé une diminution d'activité (Kelland et coll., 1989). Au niveau de l'aire ventro tegmentale du rat, des injections intraveineuses en doses cumulatives de MDMA provoquent une diminution très significative de l'activité de la majorité (23/29) des cellules enregistrées, cependant qu'une minorité (6/29) des cellules enregistrées ne répond pas, ou seulement par une diminution d'activité inférieure à 30 % (Gifford et coll., 1996). Cette inhibition est obtenue avec le mélange racémique ou avec l'isomère optique (+) de la MDMA. Cette inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques est attribuable à des mécanismes différents, selon qu'il s'agit de neurones localisés dans la substance noire ou dans l'aire ventro tegmentale. Un traitement systémique avec de la MDMA induit une activation des voies dopaminergiques,

résultat objectivé par un accroissement considérable de libération de dopamine au niveau striatal. Cet effet est attribué à une action permissive de récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. Le blocage de ces récepteurs se traduit par une diminution d'activité unitaire des neurones dopaminergiques, surtout de ceux qui sont localisés dans la substance noire par comparaison avec les neurones dopaminergiques de l'aire ventrosegmentale (Gifford et coll., 1996 ; Palfreyman et coll., 1993 ; Schmidt et coll., 1993, 1994).

Les neurones noradrénergiques, localisés dans le locus coeruleus, sont très sensibles à l'action de la MDMA. Leur activité est réduite de moitié par une dose moyenne de 640 µg/kg, i.v., dose qui semble pouvoir être obtenue lors de prise orale de MDMA.

Au niveau de deux territoires cibles, le striatum et le cortex frontal, la MDMA provoque aussi une inhibition des neurones enregistrés. Pour le striatum, toutes les observations ont été faites après activation des neurones par du glutamate et application ionophorétique de MDMA (White et coll., 1994, 1995 ; Obradovic et coll., 1996), à l'exception d'une expérimentation reposant sur l'enregistrement de l'activité de type électroencéphalographique (Dimpfel et coll., 1989). L'analyse pharmacologique permet de conclure que l'inhibition induite par la MDMA est bloquée par des antagonistes de récepteurs sérotoninergiques et amoindrie si les neurones dopaminergiques ont été lésés préalablement, traitement qui est sans effet sur l'action inhibitrice de sérotonine (Obradovic et coll., 1996). Ainsi, l'action inhibitrice de la MDMA nécessiterait la libération conjointe de sérotonine et de dopamine, un effet observé dans le noyau accumbens (White et coll., 1994). Ceci semble cohérent avec l'observation d'une sensibilisation aux effets de la MDMA lorsque l'expérimentation est faite sur des rats après une période d'autoadministration de cocaïne (White et coll., 1995). La situation est différente pour les neurones du cortex préfrontal, car l'effet inhibiteur de la MDMA est aboli uniquement par un traitement avec la p-chlorophénylalanine qui inhibe la biosynthèse de sérotonine, et non par l'α-méthyl paratyrosine qui inhibe celle de dopamine (Pan et Wang, 1991a, 1991b).

Une étude électrophysiologique avec la méthode du *patch-clamp* a été réalisée sur culture de cellule d'hippocampe de rat. Son intérêt est de montrer que la MDMA pourrait agir sur l'activité neuronale par d'autres voies qu'une libération de sérotonine et de dopamine. La MDMA provoque la fermeture de canaux K⁺, avec une action complexe selon la nature des synapses, en favorisant un accroissement d'excitabilité en faveur des synapses excitatrices pour lesquelles la libération de médiateur est accrue (Premkumar et Ahern, 1995).

L'action de la MDMA porte aussi sur les fonctions endocriniennes de l'hypothalamus en raison du contrôle exercé par des voies et des récepteurs sérotoninergiques (Fuller, 1990), avec un accroissement de sécrétion de corticostérone et de prolactine (Poland, 1990 ; McGarvey et coll., 1995a, 1995b). Cette action est bloquée par un antagoniste de récepteurs aux acides aminés excitateurs de type NMDA (McGarvey et coll., 1995b). Enfin, on peut

s'interroger sur une action de la MDMA sur les taux circulants de mélatonine, puisque sa libération semble être sous contrôle sérotoninergique dans la mesure où l'administration de libérateurs de sérotonine ou de tryptophane entraîne un accroissement du taux circulant de mélatonine, de manière dose dépendante (Huether et coll., 1993).

La MDMA agit comme l'amphétamine au niveau des régulations exercées par le système végétatif périphérique. Elle produit un effet sympathomimétique avec accroissement du rythme cardiaque et élévation de la tension artérielle, conséquences d'actions au niveau cardiaque et artériel en réponse à une libération de noradrénaline (Fitzgerald et Reid, 1990, 1994).

Aspects pharmacocinétiques

Chez le rat, il s'établit un équilibre en 30 minutes entre compartiment plasmatique et cérébral pour la MDMA (Chu et coll., 1996). La demi-vie de la (+)MDMA est de $73,8 \pm 2,5$ minutes, contre $100,7 \pm 8,7$ minutes pour la (-)MDMA. La transformation de la MDMA est dépendante de l'isomérisation optique (Fitzgerald et coll., 1990 ; Hegadoren et coll., 1995). La métabolisation de la MDMA en MDA ne représente que 10 % de l'élimination totale (Cho et coll., 1990, 1993), mais la quantité formée est trois fois plus importante si c'est la forme (+) de la MDMA qui est administrée aux rats (Cho et coll., 1990). L'importance de cette déméthylation n'est pas modifiée par induction enzymatique due aux barbituriques. Dans des essais *in vitro*, il y a formation principalement de DHMA (dihydroxyméthamphétamine) en quantité dix fois supérieure aux autres produits de métabolisme : MDA (méthylènedioxyamphétamine), MPA (méthylènedioxyphénylacétone) et OH-MDMA (hydroxyméthylène-dioxyamphétamine) (Cho et coll., 1990). En condition *in vitro*, dans une préparation de microsomes cérébraux, la MDMA et son dérivé déméthylé, la MDA, sont transformés par une réaction de déméthylénation en dérivé de type catécholamine, respectivement dihydroxyméthamphétamine et dihydroxyamphétamine sous l'action de diverses isoformes de cytochrome P450 et d'un processus de peroxydation avec un composé apportant des ions OH (Lin et coll., 1992). En condition *in vivo*, le traitement de rats avec des doses de 20 mg/kg de MDMA a abouti à la formation de dérivés neurotoxiques, 2,4,5-trihydroxyméthamphétamine et 2,4,5-trihydroxyamphétamine, comparables à la 6-hydroxydopamine qui est couramment employée pour provoquer des lésions expérimentales des voies dopaminergiques (Lim et Foltz, 1991).

Une autre étude montre que la pharmacocinétique est dépendante du sexe des rats de souche Sprague-Dawley. Les concentrations de MDA dans le cerveau sont deux à trois fois supérieures chez les mâles par rapport aux femelles, mesures faites 3 heures après injection de 5 à 40mg/kg par voie sous-cutanée, alors que les différences ne sont pas significatives en ce qui concerne les

concentrations de MDMA (Chu et coll., 1996). Cette étude met aussi en évidence l'importance de l'action d'une isoforme, CYP2D, de cytochrome oxydase. L'absence de cette isoforme chez les femelles de la souche Dark Agouti entraîne un accroissement considérable des concentrations plasmatique et cérébrale de MDMA, surtout après administration de faibles doses de 5 et 10 mg/kg par voie sous-cutanée, ceci par comparaison avec les concentrations déterminées chez des rats mâles ou femelles de souche Sprague-Dawley. Cependant, les taux de déplétion cérébrale en sérotonine sont plus faibles pour les rates Dark Agouti par rapport aux Sprague-Dawley. Cette discordance signifie que, au moins chez les rongeurs, l'action toxique sur les neurones sérotoninergiques n'est pas seulement imputable à la MDMA et à la MDA, mais aussi à leurs dérivés de métabolisation tels que la 3,4-dihydroxyméthamphétamine (DHMA) et la 6-hydroxy 3,4-méthylènedioxy-métamphétamine (6 OH-MDMA). Ces résultats de Chu et coll. (1996) soulignent l'importance de facteurs métaboliques dans l'action neurotoxique de la MDMA. La formation de dérivés de conjugaison avec le glutathion, 5-(glutathion-S-yl)- α -méthyldopamine, 5-(cystéine-S-yl)- α -méthyldopamine, 5-(N-acétyl-L-cystéine-S-yl)- α -méthyldopamine pourrait aussi contribuer aux effets toxiques à long terme de la MDMA (Miller et coll., 1995, 1996).

Les données de pharmacocinétique de la MDMA chez les primates non humains incitent à relativiser la signification des résultats précédents. En effet, les amphétamines sont métabolisées par déamination de la chaîne latérale chez les primates, alors que c'est par hydroxylation du cycle aromatique chez les rongeurs (Ricaurte et McCann, 1992). Par analogie, on peut douter de la validité d'une transposition aux primates des études de pharmacocinétique de la MDMA réalisées chez le rongeur. Enfin, des variations individuelles dans l'équipement enzymatique et, par conséquent, dans les possibilités de métabolisation de la MDMA, sont susceptibles de rendre compte des variations de sensibilité aux effets de cette substance à l'état pur.

Conséquences neurotoxiques

La MDMA produit une altération des voies sérotoninergiques chez les rongeurs, comme chez les primates. Mais, cette atteinte est limitée aux terminaisons axoniques chez les rongeurs, alors qu'elle s'étend aux corps cellulaires chez les primates (Ricaurte, 1989 ; Ricaurte et McCann, 1992). En l'absence, chez le singe, de preuves formelles fournies par une comparaison du nombre des corps cellulaires sérotoninergiques présents dans les noyaux du raphé d'animaux ayant reçu ou non de la MDMA, le fait que les taux de sérotonine cérébrale (figure 3.1 B), de son métabolite et du nombre de sites de recapture de sérotonine demeurent à un niveau très bas même 72 semaines après le traitement (deux injections ou prises orales quotidiennes de 5 mg/kg de

MDMA, répétées quatre jours de suite) suggère très fortement qu'il y a eu une lésion irréversible des neurones sérotoninergiques. Ces baisses sont plus particulièrement observées au niveau de l'hippocampe, du cortex frontal, du striatum et dans la partie ponto-bulbaire (Kleven et coll., 1989). Par PET Scan (*Positron Emission Tomography*), Scheffel et coll. (1998) ont montré chez le babouin vivant que 9 et 13 mois après l'administration de MDMA, la « récupération » en transporteurs de la sérotonine (5-HTT) variait suivant la région cérébrale : une augmentation de la densité des récepteurs dans la région de l'hypothalamus, et une diminution persistante dans le néocortex. Ces études sont en bonne corrélation avec les concentrations en marqueurs 5-HT relevées après sacrifice de l'animal.

Les observations histologiques, reposant sur la révélation immunohistologique des axones contenant de la sérotonine 18 mois après le traitement avec de la MDMA, montrent que parallèlement à une disparition très marquée au niveau des territoires cibles les plus éloignés comme le cortex frontal, il y a une réinnervation plus dense que chez les animaux témoins dans des structures plus proches des corps cellulaires. Les implications de ces réinnervations excédentaires dans des structures en relation avec des régulations endocriniennes et végétatives comme l'hypothalamus ou avec les comportements affectifs et cognitifs comme l'amygdale sont encore inconnues (Fischer et coll., 1995).

L'hypothèse d'une action neurotoxique chez les rongeurs résultant de la libération de sérotonine est discutée puisque les deux isomères optiques induisent une libération de sérotonine qui n'est pas significativement différente, alors que seule la forme (+) et non (-) produit un effet neurotoxique (Schmidt, 1989). Mais cet effet neurotoxique est prévenu par divers dérivés de la benzypipérazine, molécules qui sont considérées comme des inhibiteurs peu actifs des mécanismes de la recapture de la sérotonine (Hashimoto, 1993 ; Hashimoto et Goromaru, 1990, 1992a, 1992b ; Hashimoto et coll., 1992a, 1992b). Ces résultats suggèrent que l'action protectrice de ces dérivés résulte d'un mécanisme différent de celui d'une simple inhibition de la recapture de sérotonine (Hashimoto, 1993). La recharge des neurones sérotoninergiques par administration du précurseur, le tryptophane, diminue l'effet neurotoxique, suggérant ainsi une relation entre déplétion et lésion des terminaisons (Sprague et coll., 1994, 1996).

Une autre relation importante est celle qui associe les libérations de sérotonine et de dopamine (Johnson et Nichols, 1989 ; Johnson et coll., 1991a, b). L'effet neurotoxique est bloqué par lésion bilatérale des neurones dopaminergiques avec de la 6-hydroxy-dopamine, par blocage de la synthèse de dopamine par l' α -méthyl-parityrosine ou encore par déplétion avec la réserpine (Schmidt et coll., 1990). Une libération de dopamine peut aussi être empêchée par traitement avec un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, traitement bloquant aussi l'action neurotoxique de la MDMA (Johnson et coll., 1992 ; Nash, 1990 ; Schmidt et coll., 1990, 1991).

L'action neurotoxique implique aussi une participation du glutamate, provoquant une activation des neurones (Nash et Yamamoto, 1992), dans la mesure où celle-ci est bloquée par des antagonistes des récepteurs aux acides aminés de type NMDA, comme le dextrophan (Finnegan et coll., 1989) ou la dizocilpine (Snape et coll., 1994). Elle est aussi bloquée par une molécule, le chlorméthiazole, qui agirait en accroissant l'activité du GABA, médiateur inhibiteur (Green et coll., 1992).

Au niveau cellulaire, l'action neurotoxique serait due à la formation de radicaux libres, par suite de la dégradation de métabolites de la MDMA à structure catéchol ou quinone (Colado et coll., 1997b). La validité de cette hypothèse est renforcée par le fait que des souris transgéniques, exprimant la superoxyde dismutase humaine (CuZnSOD) au niveau intracellulaire, sont très significativement protégée contre les effets toxiques de la MDMA et de la MDA. Cette étude laisse aussi apparaître une plus forte résistance des femelles par rapport aux mâles, rapprochant sans plus d'analyse que ce fait est cohérent avec une meilleure résistance vis-à-vis d'autres pathologies neurodégénératives impliquant des processus de type oxydatifs (Cadet et coll., 1994). L'action neurotoxique ne passerait pas par la mise en jeu de monoxyde d'azote, une molécule communément impliquée dans les processus de cytotoxicité (Taraska et Finnegan, 1997).

La comparaison des effets de traitements avec de la MDMA administrés à des rats de 10, 40 et 70 jours, montre que la diminution du taux de sérotonine ou des sites de recapture de cette amine ne devient significative que pour les animaux de 40 et 70 jours (figure 3.2). On retrouve la relation complexe entre développement postnatal, sensibilité aux effets sur l'homéostasie thermique et neurotoxicité de cette molécule (Broening et coll., 1995). Ce genre de résultat ne peut pas être extrapolé aux primates, puisque la maturation du système nerveux et, en particulier, celle du système sérotoninergique se fait avec une chronologie différente. Pour la même raison, le fait qu'un traitement avec de la MDMA sur une rate en cours de gestation n'entraîne pas de conséquences pour les ratons nouveau-nés (Colado et coll., 1997a) ne peut apporter d'informations sur les conséquences d'ingestion de MDMA par une femme enceinte.

En conclusion, la revue de la littérature sur les effets cellulaires, physiologiques, pharmacologiques et neurotoxiques de la MDMA et de ses analogues, apporte des informations sur les cibles sérotoninergiques et dopaminergiques, sur les mécanismes qui établissent l'interaction entre MDMA et système de transport transmembranaire mis en jeu dans la recapture, puis la récupération vésiculaire de sérotonine et de dopamine. Les effets d'excitation consécutifs à la prise de MDMA sont explicables par cette action sur deux cibles. Les études comportementales ont permis d'identifier un effet d'excitation en relation avec une action sérotoninergique (Rempel et coll., 1993), ainsi que par une action sur les systèmes dopaminergiques présents dans le noyau accumbens

(Callaway et Geyer, 1992). L'action sérotoninergique pourrait intervenir pour apporter aux effets excitants de la MDMA les tonalités désinhibitrices et euphorisantes rapportées dans les études cliniques. Les études électrophysiologiques, cohérentes avec les autres données, souffrent néanmoins d'un déficit de connaissances sur les situations physiologiques et psychophysiologiques dans lesquelles interviennent ces ensembles de neurones sérotoninergiques en relation avec les voies dopaminergiques issues de l'aire ventrosegmentale et de la substance noire. Elles gagneraient à être complétées par l'observation des changements d'activité au cours de traitements chroniques par la MDMA, par la recherche de relations avec des comportements ou des situations, mettant en jeu l'activité de territoires cibles comme le cortex frontal et le striatum. D'une façon générale, il est frappant de constater que les protocoles d'administration de MDMA sont très peu variés et ne peuvent pas rendre compte des variations de sensibilité qui pourraient être étudiées par une administration séquentielle, avec des intervalles de temps supérieurs à la demi-journée. Si les conditions dans lesquelles se produisent l'hyperthermie ont fait l'objet de plusieurs études, il serait important, ne fut-ce que dans une perspective thérapeutique en réanimation, de pouvoir disposer de meilleures informations sur les mécanismes mis en jeu, qu'il s'agisse de perturbations des régulations centrales comme de celles qui peuvent produire des découplages métaboliques périphériques. De même, il serait intéressant de mieux connaître les effets de la MDMA sur les régulations végétatives.

En ce qui concerne les aspects de pharmacocinétique, la limitation majeure est due au fait qu'ils n'ont été étudiés que sur une seule espèce, le rat, en laissant apparaître des différences inter-souches très significatives. Qu'en est-il chez les primates pour lesquels il semble que la voie de métabolisation soit différente ?

Cette même limitation se retrouve pour les effets neurotoxiques. Il est très probable que les mécanismes cellulaires sont les mêmes pour les rongeurs et primates. Mais, pour les premiers, l'atteinte, limitée aux ramifications axoniques, permet une récupération, dont il serait intéressant de connaître la qualité. Pour les seconds, la blessure prend un caractère irréversible du fait de la destruction des corps cellulaires. Pourquoi cette différence de sensibilité ? Quelles sont les conséquences d'un traitement aigu à doses équivalentes à celles utilisées par l'homme ? Cette question paraît d'autant plus pertinente qu'une publication récente rapporte que des déficits significatifs portant sur le système dopaminergique sont observés chez le babouin après une administration unique de méthamphétamine à doses comparables à celles qui sont prises en usage « récréationnel » (Villemagne et coll., 1998). Quelles sont les conséquences toxiques de prises répétées de MDMA avec des intervalles de temps assez espacés ? La pire hypothèse résiderait en une atteinte suffisamment limitée pour qu'elle demeure masquée tant que la population neuronale restante a la possibilité de compenser cette perte, soit par accroissement de capacité

fonctionnelle, soit par bourgeonnement de nouvelles ramifications axoniques. L'apparition de symptômes pathologiques ne surviendrait que tardivement lorsque le cours normal de la vie aurait provoqué la dégénérescence d'une proportion suffisante de neurones sérotoninergiques pour annuler cette compensation.

BIBLIOGRAPHIE

BENLOUCIF S, KEEGAN MJ, GALLOWAY MP. Serotonin-facilitated dopamine release in vivo : pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265** : 373-377

BROENING HW, BACON L, SLIKKER JR W. Age modulates the long-term but not the acute effects of the serotonergic neurotoxicant 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **271** : 285-293

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

CALLAWAY CW, GEYER MA. Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the nucleus accumbens of rat. *Eur J Pharmacol* 1992, **214** : 45-51

CANINI F, BOURDON L. Dopamine involvement in thermoregulatory responses to heat in rats. *Neurosci Lett* 1998, **241** : 91-94

CHO AK, HIRAMATSU M, DISTEFANO EW, CHANG AS, JENDEN DJ. Stereochemical differences in the metabolism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in vivo and in vitro : A pharmacokinetic analysis. *Drug Metabol Dispos* 1990, **18** : 686-691

CHO AK, HIRAMATSU M, KUMAGAI Y, PATEL N. Pharmacokinetic approaches to the study of drug action and toxicity. *NIDA Res Monogr* 1993, **136** : 213-225

CHU T, KUMAGAI Y, DISTEFANO EW, CHO AK. Disposition of methylenedioxymethamphetamine and three metabolites in the brains of different rat strains and their possible roles in acute serotonin depletion. *Biochem Pharmacol* 1996, **51** : 789-796

COLADO MI, O'SHEA E, GRANADOS R, MISRA A, MURRAY TK, GREEN AR. A study of the neurotoxic effect of MDMA (ecstasy) on 5-HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy. *Br J Pharmacol* 1997a, **121** : 827-833

COLADO MI, O'SHEA E, GRANADOS R, MURRAY TK, GREEN AR. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA (ecstasy) and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol* 1997b, **121** : 889-900

De SOUZA I, KELLY JP, HARKIN AJ, LEONARD BE. An appraisal of the pharmacological and toxicological effects of a single oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1997, **80** : 207-208

DIMPFEL W, SPULER M, NICHOLS DE. Hallucinogenic and stimulatory amphetamine derivatives : fingerprinting DOM, DOI, DOB, MDMA, and MBDB by spectral analysis of brain field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Psychopharmacology* 1989, **98** : 297-303

FINNEGAN KT, SKRATT JJ, IRWIN I, LANGSTON JW. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, dextrophan, prevents the neurotoxic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in rats. *Neurosci Lett* 1989, **105** : 300-306

FINNEGAN KT, CALDER L, CLIKEMAN J, WEI S, KARLER R. Effects of L-type calcium channel antagonists on the serotonin-depleting actions of MDMA in rats. *Brain Res* 1993, **603** : 134-138

FINNEGAN KT, TARASKA T. Effects of glutamate antagonists on methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release in vivo. *J Neurochem* 1996, **66** : 1949-1958

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 ($\pm$) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « Ecstasy »). *J Neuroscience* 1995, **15** : 5476-5485

FITZGERALD RL, BLANKE RV, POKLIS A. Stereoselective pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat. *Chirality* 1990, **2** : 241-248

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. Sympathomimetic actions of methylenedioxymethamphetamine in rat and rabbit isolated cardiovascular tissues. *J Pharm Pharmacol* 1994, **46** : 826-832

FULLER RW. Serotonin receptors and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology* 1990, **3** : 495-502

GARTSIDE SE, MCQUADE R, SHARP T. Effects of repeated administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on 5-hydroxytryptamine neuronal activity and release in the rat brain in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 277-283

GARTSIDE SE, MCQUADE R, SHARP T. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on 5-HT cell firing and release : comparison between dorsal and median raphe 5-HT systems. *Neuropharmacology* 1997, **36** : 1697-1703

GIFFORD AN, MINABE Y, TOOR A, WANG RY, ASHBY JR CR. Examination of the action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on rat A10 dopamine neurons. *Synapse* 1996, **23** : 52-57

GREEN AR, De SOUZA RJ, WILLIAMS JL, MURRAY TK, CROSS AJ. The neurotoxic effects of methamphetamine on 5-hydroxytryptamine and dopamine in brain : evidence for the protective effect of chlormethiazole. *Neuropharmacology* 1992, 31 : 315-321

HASHIMOTO K, GOROMARU T. Reduction of [3H]6-nitroquipazine-labelled 5-hydroxytryptamine uptake sites in rat brain by 3,4-methylenedioxy-methamphetamine. *Fundam Clin Pharmacol* 1990, 4 : 635-641

HASHIMOTO K, GOROMARU T. Study of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in rat brain using specific in vivo binding of [3H]6-nitroquipazine. *Res Commun Subs Abuse* 1992a, 13 : 191-201

HASHIMOTO K, MAEDA H, GOROMARU T. Antagonism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in rat brain by 1-piperonylpiperazine. *Eur J Pharmacol-Environmental Toxicol Pharmacol Sect* 1992a, 228 : 171-174

HASHIMOTO K, GOROMARU T. Reversal of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rat brain by 1-piperonylpiperazine. *Res Commun Subs Abuse* 1992b, 13 : 127-136

HASHIMOTO K, MAEDA H, GOROMARU T. Effects of benzylpiperazine derivatives on the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rat brain. *Brain Res* 1992b, 590 : 341-344

HASHIMOTO K. Effects of benzylpiperazine derivatives on the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rat brain. *Neurosci Lett* 1993, 152 : 17-20

HEGADOREN KM, BAKER GB, COUTTS RT. Analysis of the enantiomers of 3,4-methylenedioxy-N-ethylamphetamine (MDE, « Eve ») and its metabolite 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) in rat brain. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995, 34 : 117-123

HEKMATPANAH CR, PEROUTKA SJ. 5-Hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine-releasing effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and related agents. *Eur J Pharmacol* 1990, 177 : 95-98

HUETHER G, POEGGELER B, ADLER L, RUTHER E. Effects of indirectly acting 5-HT receptor agonists on circulating melatonin levels in rats. *Eur J Pharmacol* 1993, 238 : 249-254

JOHNSON M, LETTER AA, MERCHANT K, HANSON GR, GIBB JW. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine isomers on central serotonergic, dopaminergic and nigral neurotensin systems of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1988a, 244 : 977-982

JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Effects of dopaminergic and serotonergic receptor blockade on neurochemical changes induced by acute administration of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neuropharmacology* 1988b, 27 : 1089-1096

JOHNSON MP, NICHOLS DE. Neurotoxic effects of the alpha-ethyl homologue of MDMA following subacute administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, 33 : 105-108

JOHNSON MP, HUANG X, NICHOLS DE. Serotonin neurotoxicity in rats after combined treatment with a dopaminergic agent followed by a nonneurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogue. *Pharmacol Biochem Behav* 1991a, **40** : 915-922

JOHNSON MP, CONARTY PF, NICHOLS DE. [3H]Monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and p-chloroamphetamine analogues. *Eur J Pharmacol* 1991b, **200** : 9-16

JOHNSON M, ELAYAN I, HANSON GR, FOLTZ RL, GIBB JW, HENG KEANG LIM. 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* 1992, **261** : 447-453

JOHNSON M, SONSALLA PK, LETTER AA, HANSON GR, GIBB JW. Role of the 5-HT₂ receptor in the methamphetamine-induced neurochemical alterations. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **270** : 97-103

KELLAND MD, FREEMAN AS, CHIDO LA. (+/-)-3-4-Methylenedioxymethamphetamine-induced changes in the basal activity and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *J Eur Pharmacol* 1989, **169** : 11-21

KLEVEN MS, WOOLVERTON WL, SEIDEN LS. Evidence that both intragastric and subcutaneous administration of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) produce serotonin neurotoxicity in rhesus monkey. *Brain Res* 1989, **488** : 121-125

LEONHARDT S, GOROSPE E, HOFFMAN BJ, TEITLER M. Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine(1C) and 5-hydroxytryptamine 2 receptors. *Mol Pharmacol* 1992, **42** : 328-335

LIM HK, FOLTZ RL. Ion trap tandem mass spectrometric evidence for the metabolism of 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine to the potent neurotoxins 2,4,5-trihydroxymethamphetamine and 2,4,5-trihydroxyamphetamine. *Chem Res Toxicol* 1991, **4** : 626-632

LIN LY, KUMAGAI Y, CHO AK. Enzymatic and chemical demethylenation of (Methylenedioxy) amphetamine and (Methylenedioxy) methamphetamine by rat brain microsomes. *Chem Res Toxicol* 1992, **5** : 401-406

MCGARVEY C, KELLY J, O'DONNELL JM, LEONARD BE. Neuroendocrine and behavioural effects of the serotonin releasers 3,4-methylenedioxymethamphetamine and fenfluramine in rats. *J Serot Res* 1995a, **1** : 257-265

MCGARVEY C, O'DONNELL JM, KELLY JP, LEONARD BE. MK-801 potentiates the acute neuroendocrine and behavioural effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Serot Res* 1995b, **2** : 191-203

MILLER RT, LAU SS, MONKS TJ. Metabolism of 5-(glutathion-S-yl)-alpha-methyldopamine following intracerebroventricular administration to male Sprague-Dawley rat. *Chem Res Toxicol* 1995, **8** : 634-641

MILLER RT, LAU SS, MONKS TJ. Effects of intracerebroventricular administration of 5-(glutathion-S-yl)-alpha-methyldopamine on brain dopamine, serotonin, and norepinephrine concentrations in male Sprague-Dawley rat. *Chem Res Toxicol* 1996, **9** : 457-465

MILLER RT, LAU SS, MONKS TJ. 2,5-bis-(glutathion-S-yl)-(-methyldopamine, a putative metabolite of (+/-)-3,4-methylenedioxymphetamine, decreases brain serotonin concentrations. *Eur J Pharmacol* 1997, **323** : 173-180

NASH JF. Ketanserin pretreatment attenuates MDMA-induced dopamine release in the striatum as measured by in vivo microdialysis. *Life Sci* 1990, **47** : 2401-2408

NASH JF, BRODKIN J. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxymphetamine-induced dopamine release : Effect of dopamine uptake inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1991, **259** : 820-825

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

NASH JF, YAMAMOTO BK. Methamphetamine neurotoxicity and striatal glutamate release : Comparison to 3,4-methylenedioxymphetamine. *Brain Res* 1992, **581** : 237-243

OBRADOVIC T, IMEL KM, WHITE SR. Methylenedioxymphetamine-induced inhibition of neuronal firing in the nucleus accumbens is mediated by both serotonin and dopamine. *Neuroscience* 1996, **74** : 469-481

PALFREYMAN MG, SCHMIDT CJ, SORENSEN SM, DUDLEY MW, KEHNE JH et coll. Electrophysiological, biochemical and behavioral evidence for 5-HT₂ and 5-HT₃ mediated control of dopaminergic function. *Psychopharmacology* 1993, **112** : S60-S67

PAN HS, WANG RY. MDMA : Further evidence that its action in the medial prefrontal cortex is mediated by the serotonergic system. *Brain Res* 1991a, **539** : 332-336

PAN HS, WANG RY. The action of (+/-)-MDMA on medial prefrontal cortical neurons is mediated through the serotonergic system. *Brain Res* 1991b, **543** : 56-60

PIERCEY MF, LUM JT, PALMER JR. Effects of MDMA (« ecstasy ») on firing rates of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic neurons in the rat. *Brain Res* 1990, **526** : 203-206

POLAND RE. Diminished corticotropin and enhanced prolactin responses to 8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin in methylenedioxymphetamine pretreated rats. *Neuropharmacol* 1990, **29** : 1099-1101

PREMKUMAR LS, AHERN GP. Blockade of a resting potassium channel and modulation of synaptic transmission by ecstasy in the hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **274** : 718-722

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

RICOURTE GA. Studies of MDMA-Induced neurotoxicity in nonhuman primates : A basis for evaluating long-term effects in humans. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 306-322

RICOURTE GA, MCCANN UD. Neurotoxic amphetamine analogues : Effects in monkeys and implications for humans. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 371-382

ROMANO AG, DU W, HARVEY JA. Methylenedioxymphetamine : A selective effect on cortical content and turnover of 5-HT. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 599-607

SANDERS-BUSH E, BREEDING M. Choroid plexus epithelial cells in primary culture : A model of 5HT(1C) receptor activation by hallucinogenic drugs. *Psychopharmacol* 1991, **105** : 340-346

SCHECHTER MD. Serotonergic-dopaminergic mediation of 3,4-methylenedioxymphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Pharmacol Biochem Behav* 1988, **31** : 817-824

SCHEFFEL U, SZABO Z, MATHEWS WB, FINLEY PA, DANNALS RF, RAVERT HT, SZABO K, YUAN J, RICAURTE GA. In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity-a positron emission tomography study in the living baboon brain [In Process Citation. *Synapse* 1998, **29** : 183-192

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymphetamine. *Biochem Pharmacol* 1987, **36** : 4095-4102

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL. Direct central effects of acute methylenedioxymphetamine on serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol* 1988, **156** : 121-131

SCHMIDT CJ. Acute and long-term neurochemical effects of methylenedioxymphetamine in the rat. *NIDA Res Monogr* 1989, **94** : 179-195

SCHMIDT CJ, BLACK CK, TAYLOR VL. Antagonism of the neurotoxicity due to a single administration of methylenedioxymphetamine. *Eur J Pharmacol* 1990, **181** : 59-70

SCHMIDT CJ, TAYLOR VL, ABBATE GM, NIEDUZAK TR. 5-HT₂ antagonists stereoselectively prevent the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymphetamine by blocking the acute stimulation of dopamine synthesis : Reversal by L-dopa. *J Pharmacol Exp Ther* 1991, **256** : 230-235

SCHMIDT CJ, BLACK CK, TAYLOR VL, FADAYEL GM, HUMPHREYS TM et coll. The 5-HT₂ receptor antagonist, MDL 28,133A, disrupts the serotonergic-dopaminergic interaction mediating the neurochemical effects of 3,4-methylenedioxymphetamine. *Eur J Pharmacol* 1992, **220** : 151-159

SCHMIDT CJ, KEHNE JH, CARR AA, FADAYEL GM, HUMPHREYS TM et coll. Contribution of serotonin neurotoxins to understanding psychiatric disorders : The role of 5-HT₂ receptors in schizophrenia and antipsychotic activity. *Int Clin Psychopharmacol* 1993, **8** : 25-32

SCHMIDT CJ, SULLIVAN CK, FADAYEL GM. Blockade of striatal 5-hydroxytryptamine 2 receptors reduces the increase in extracellular concentrations of dopamine produced by the amphetamine analogue 3,4-methylenedioxymphetamine. *J Neurochem* 1994, **62** : 1382-1389

SNAPE MF, COLADO MI, GREEN AR. Chlormethiazole and dizocilpine block the behavioural, but not the neurotoxic effects of 5,7-dihydroxytryptamine in mice. *Pharmacol Toxicol* 1994, **74** : 40-42

SPRAGUE JE, HUANG X, KANTHASAMY A, NICHOLS DE. Attenuation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity with the serotonin precursors tryptophan and 5-hydroxytryptophan. *Life Sci* 1994, **55** : 1193-1198

SPRAGUE JE, JOHNSON MP, SCHMIDT CJ, NICHOLS DE. Studies on the mechanism of p-chloroamphetamine neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1996, **52** : 1271-1277

SPROUSE JS, BRADBERRY CW, ROTH RH, AGHAJANIAN GK. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced release of serotonin and inhibition of dorsal raphe cell firing : potentiation by L-tryptophan. *Eur J Pharmacol* 1990, **178** : 313-320

SULZER D, CHEN TK, LAU YY, KRISTENSEN H, RAYPORT S, EWING A. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosciences* 1995, **15** : 4102-4108

TARASKA T, FINNEGAN KT. Nitric oxide and the neurotoxic effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **280** : 941-947

VILLEMAGNE V, YUAN J, WONG DF, DANNALS RF, HATZIDIMITRIOU G et coll. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamines comparable to those recreationally abused by humans : Evidence from [¹¹C]WIN-35,428 positron emission tomography studies and direct *in vitro* determinations. *J Neurosciences* 1998, **18** : 419-427

WANG SS, RICAURTE GA, PEROUTKA SJ. [³H]3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interactions with brain membranes and glass fiber filter paper. *Eur J Pharmacol* 1987, **138** : 439-443

WEINSTEIN H, ZHANG D, BALLESTEROS JA. Hallucinogens acting at 5-HT receptors : Toward a mechanistic understanding at atomic resolution. *NIDA Res Monogr* 1994, **146** : 241-262

WHITE SR, DUFFY P, KALIVAS PW. Methylenedioxymethamphetamine depresses glutamate-evoked neuronal firing and increases extracellular levels of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens *in vivo*. *Neuroscience* 1994, **62** : 41-50

WHITE SR, HARRIS GC, IMEL KM, WHEATON MJ. Inhibitory effects of dopamine and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on glutamate-evoked firing of nucleus accumbens and caudate/putamen cells are enhanced following cocaine self-administration. *Brain Res* 1995, **681** : 167-176

YILMAZ B, DAFTERS RI, GILMORE DP. Effect of the substituted amphetamine, MDMA, on brain concentrations of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and 5-HIAA in the cortex, striatum and hippocampus of the rat. *Med Sci Research* 1995, **23** : 655-656

ZACZEK R, CULP S, de SOUZA EB. Intrasyaptosomal sequestration of [³H]amphetamine and [³H]methylenedioxyamphetamine : Characterization suggests the presence of a factor responsible for maintaining sequestration. *J Neurochem* 1990, **54** : 195-204

ZHENG YW, RUSSELL B, SCHMIERER D, LAVERTY R. The effects of aminorex and related compounds on brain monoamines and metabolites in CBA mice. *J Pharm Pharmacol* 1997, **49** : 89-96