

4

Psychobiologie chez l'animal

Les données analysées concernant la psychobiologie chez l'animal peuvent être réparties selon deux grands chapitres : les effets comportementaux et les effets métaboliques et endocriniens. Les effets comportementaux les plus documentés s'organisent autour de l'étude des potentialités toxicomanogènes de l'ecstasy et de l'étude de ses effets sur les processus cognitifs et l'activité locomotrice.

Potentialités toxicomanogènes de la MDMA

Une substance potentiellement toxicomanogène présente deux grands types de propriétés qui peuvent être étudiées chez l'animal : des propriétés discriminatives (effets subjectifs, perception de l'état interne) et des propriétés renforçantes (effets susceptibles d'initier et de maintenir un comportement).

Propriétés discriminatives

Une modification de l'état interne du sujet, provoquée par l'administration d'une substance pourra être perçue par lui et différenciée de l'état interne produit par un autre produit. Ce phénomène de discrimination de drogue (« drug discrimination learning », DDL) peut être étudié chez l'animal (pigeon, rat, singe).

Le principe de l'épreuve comportementale est le suivant : l'animal apprend à effectuer une certaine réponse comportementale (coups de bec ou appuis sur le levier de gauche) quand il reçoit une substance donnée et une autre réponse comportementale (coups de bec ou appuis sur le levier de droite) lorsqu'il a uniquement du sérum physiologique. La performance correcte, par exemple l'appui sur le levier de gauche sous l'effet de la drogue et sur le levier de droite, en son absence, est récompensée par l'obtention de nourriture.

Ce type d'expérience se déroule en deux temps : une phase d'acquisition et une de test. Pendant la phase d'acquisition, les sessions avec ou sans drogue

sont alternées. C'est donc l'état interne du sujet qui constitue le seul indice lui permettant de choisir la réponse adaptée.

Au cours de la phase de test, deux grands types de procédures sont utilisés le plus souvent. La procédure de substitution consiste à remplacer la drogue A, de référence (celle utilisée au cours de l'acquisition) par la drogue B que l'on veut étudier. Si la drogue B appartient à la même catégorie chimique que la drogue A, elle produira le même état interne et donc un pourcentage de réponses correctes identiques à celui de la fin de la phase d'acquisition. Cette capacité à identifier comme semblables deux substances (deux stimuli) traduit une généralisation des effets d'une substance à une autre. L'autre concept de base est celui de discrimination (d'où le nom de cette épreuve) qui correspond à la capacité à différencier deux stimuli, c'est-à-dire deux substances entre elles, en provoquant deux réponses différentes.

Il est possible d'étudier des stimuli de nature différente (deux substances appartenant à des catégories chimiques différentes), mais également d'intensité différente (même produit administré à des doses différentes).

La procédure de blocage consiste à administrer, lors de la phase de test, une combinaison de la substance utilisée lors de la phase d'acquisition et une substance antagoniste. Un blocage total des effets de la substance de référence entraîne un comportement de l'animal équivalent à celui sous sérum physiologique. Cette procédure permet d'envisager des mécanismes d'action ou des effets thérapeutiques éventuels.

L'épreuve de discrimination de drogue, chez l'animal, permet d'évaluer des sensations, des effets subjectifs chez un sujet qui, bien sûr, ne peut pas les communiquer verbalement. Chez l'homme, en pharmacologie clinique, le sujet doit répondre à un questionnaire sur les effets subjectifs d'une ou plusieurs substances (discrimination ou généralisation verbale). C'est une procédure voisine de celle utilisée chez l'animal.

Les données obtenues montrent que la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) et l'un de ses principaux métabolites, la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA), entraînent une discrimination de drogue chez l'animal par rapport au sérum physiologique (Glennon, 1989 ; Glennon et coll., 1992). C'est aussi le cas de plusieurs analogues de la MDMA, tels que la MDEA (N-éthyl-3,4-méthylènedioxyamphétamine) et la MBDB (N-méthylbenzo-dioxazolylbutanamine) (Glennon et Misenheimer, 1989 ; Oberlender et Nichols, 1988). Il existe, d'ailleurs, une généralisation entre les effets de la MDMA et ceux de la MDA, de la MDEA et de la MBDB.

Des travaux plus récents se sont intéressés aux effets des énantiomères de ces deux molécules. Les effets de la (+)MDMA généralisent avec ceux de la (-)MDMA et de la MDA (Baker et coll., 1995). Cependant, les effets de la (+)MDMA sont plus puissants que ceux de la (-)MDMA. Ils interviennent pour des doses plus faibles. Les effets de la (+)MDMA sont plus courts que

ceux de la (-)MDMA. La (+)MDMA (1,25 mg/kg) entraîne une discrimination de drogue lorsqu'elle est administrée 20 minutes avant l'épreuve, mais non 90 minutes avant, contrairement à la (-)MDMA (Broadbent et coll., 1992 ; Baker et coll., 1995).

Effets de type hallucinogène et neurotransmission 5-HT

Les effets de type hallucinogène semblent surtout être produits par la (-)MDA qui présente une généralisation avec le LSD et la mescaline. Par contre, la (+)MDA, la (+)MDMA et la (-)MDMA n'entraînent une généralisation qu'avec la mescaline (Callahan et Appel, 1988).

Il semble que ces effets de type hallucinogène soient produits par une libération de sérotonine (récepteurs 5-HT). D'une part, la MDMA, la (+)MDMA et la (-)MDMA entraînent une généralisation avec les substances qui provoquent une libération de sérotonine telles que la fenfluramine, la norfenfluramine et la parachloroamphétamine (Schechter, 1991a, 1997) et, d'autre part, la discrimination de drogue avec la MDMA (1,5 mg/kg) est bloquée après déplétion de la sérotonine (Schechter, 1991a). Enfin, il a été montré que ces effets s'exercent en agissant sur plusieurs types de récepteurs, tels que les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT_{1A}. La discrimination avec la MDMA est bloquée par la pirenperone (antagoniste 5-HT₂), le zacopride et le LY 278584 (antagoniste 5-HT₃), et le NAN 90 (antagoniste 5-HT_{1A}) (Glennon et coll., 1992 ; Schechter, 1997).

Effets psychostimulants et neurotransmission dopaminergique

La (+)MDA entraîne des effets de généralisation partielle avec l'amphétamine et la cocaïne (Broadbent et coll., 1989). Il semble que la MDMA possède des propriétés amphétaminiques qui puissent être mises en évidence dans certaines circonstances. Ces effets apparaissent après ceux de type sérotoninergique. Ainsi, la discrimination de drogue avec la MDMA est bloquée par l'halopéridol (antagoniste dopaminergique) lorsque celui-ci est administré 105 minutes avant la session, mais pas 20 minutes avant. De plus, la déplétion des systèmes sérotoninergiques fait apparaître une généralisation entre les effets de la MDMA et ceux de l'amphétamine qui n'existait pas auparavant (Baker et Makhay, 1996). Cette déplétion en sérotonine qui peut être reproduite par une prise chronique de MDMA, démasque les effets dopaminergiques de la MDMA.

Enfin, lorsque l'animal a été entraîné à discriminer les effets de la fenfluramine (libération de 5-HT) et ceux de l'amphétamine (libération de dopamine), la MDMA à faibles doses (0,25 mg/kg) induit un choix à 50 % sur le levier correspondant à l'amphétamine alors qu'à fortes doses (2 mg/kg), elle entraîne un choix à 89 % sur le levier fenfluramine (Schechter, 1997).

Propriétés renforçantes

Il faut rappeler que le comportement est contrôlé par ses conséquences. Toute réponse comportementale qui aura des conséquences favorables pour l'individu, se verra renforcée, c'est-à-dire verra sa probabilité d'occurrence augmentée. Les stimuli renforçants du comportement peuvent être d'origine externe ou interne (c'est le cas des drogues). Les effets de la drogue, en modifiant l'état interne du sujet, seront perçus comme agréables ou désagréables et seront, en conséquence, recherchés ou évités. Cet état interne peut être étudié chez l'animal en association avec un lieu (conditionnement de place) ou avec une réponse (autostimulation électrique intracrânienne ou autoadministration).

Conditionnement de place (« Conditioned Place Preference », CPP)

Le principe est le suivant : lorsque l'état interne d'un animal est associé à un environnement particulier, il présentera soit un comportement d'approche vis-à-vis de cet environnement s'il s'agit d'un état interne perçu comme agréable, soit un comportement d'évitement ou d'aversion si cet état interne est perçu comme désagréable. Par exemple, l'animal séjournera plus longtemps dans un compartiment où il a reçu une injection de cocaïne ou de morphine en comparaison du temps passé dans un compartiment associé à une administration de sérum physiologique.

Les données obtenues dans cette épreuve montrent que la MDMA (2 et 6,3 mg/kg) entraîne une préférence de place conditionnée (Marona-Lewicka et coll., 1996 ; Bilsky et coll., 1990 ; Schechter, 1991b). Il semble que cet effet soit médié par une action sur les systèmes dopaminergiques dans la mesure où d'une part, il est toujours présent après une déplétion de la sérotonine par un traitement subchronique avec la MDMA (Schechter, 1991b) et d'autre part, la libération de sérotonine par la fenfluramine entraîne une aversion de place (Marona-Lewicka et coll., 1996). Cependant, la préférence de place induite par la MDMA peut être supprimée par un antagoniste 5-HT₃, le MDL 72222 (Bilsky et Reid, 1991). Il faut ajouter que les antagonistes 5-HT₃ suppriment également le conditionnement de place à la morphine, la nicotine et l'amphétamine. L'atténuation du relargage de dopamine par le CGS 10746B bloque le conditionnement de place entraîné par la MDMA et la cocaïne (Bilski et coll., 1998).

Autostimulation électrique intracrânienne

Les animaux sont capables de s'autostimuler électriquement certaines structures cérébrales appartenant à ce qu'il est convenu d'appeler le système de récompense.

Il a été montré que la MDMA abaisse le seuil de déclenchement d'un comportement d'autostimulation (Hubner et coll., 1988 ; Reid et coll., 1996). Ce résultat suggère que la MDMA augmente la capacité à ressentir des effets agréables.

Autoadministration (« self-administration » SA)

Les animaux sont susceptibles de s'autoadministrer, par voie orale ou intraveineuse, la plupart des substances toxicomanogènes chez l'homme. L'autoadministration d'une substance par l'animal constitue donc un bon index de ses potentialités toxicomanogènes chez l'homme.

Peu d'études ont été réalisées chez l'animal avec la MDMA. Elles sont au nombre de deux et font état de l'existence d'une autoadministration intraveineuse chez le singe (Beardsley et coll., 1986 ; Lamb et Griffiths, 1987).

Outre des effets potentiellement toxicomanogènes directs, la MDMA pourrait indirectement favoriser les effets de substances toxicomanogènes reconnues. Ainsi, un traitement subchronique avec la MDMA induit une augmentation des effets de la cocaïne sur la libération de dopamine dans l'accumbens (Morgan et coll., 1997). Or la stimulation de l'activité dopaminergique dans l'accumbens est l'une des caractéristiques neurobiologiques majeures de la plupart des substances toxicomanogènes (cocaïne, amphétamine, nicotine, héroïne, alcool...). Ce phénomène, qualifié de sensibilisation croisée, est également observé avec la morphine. Un traitement subchronique avec la MDMA augmente les effets analgésiques de la morphine (Nencini et coll., 1988).

Processus cognitifs

Les processus cognitifs n'ont fait l'objet que de peu de travaux. Les processus attentionnels n'ont été explorés qu'à travers l'étude des mécanismes d'inhibition par préstimulation. Les processus d'apprentissage et de mémoire ont été explorés dans diverses épreuves comportementales, mais cette recherche n'a que très peu bénéficié de l'apport majeur des sciences cognitives au cours de ces dernières années.

Attention et filtrage sensoriel

L'étude des capacités de filtrage sensoriel peut être réalisée au moyen d'une technique dite d'inhibition par pré-stimulation (« Prepulse Inhibition », PPI). La plupart des mammifères, y compris l'homme, exposés à un stimulus sonore soudain et intense, réagissent par une réponse de sursaut. L'amplitude de cette réponse peut être atténuée si le stimulus sonore déclenchant est précédé d'un stimulus de plus faible intensité. Cette inhibition par pré-stimulation n'est pas une forme de conditionnement puisqu'elle survient dès la première présentation de la combinaison pré-stimulus/stimulus. Une des caractéristiques majeures de cette procédure d'inhibition par pré-stimulation réside dans le fait qu'elle peut permettre des comparaisons inter-espèces. Contrairement à beaucoup de procédures expérimentales, elle peut être appliquée de façon quasi identique chez le rat et chez l'homme. La réponse de

sursaut qui est mesurée est toutefois différente. Chez le rat, c'est le mouvement de l'intégralité du corps qui est prise en compte alors que, chez l'homme, c'est généralement le réflexe palpébral qui est mesuré par électromyographie.

Chez l'homme, cette inhibition par pré-stimulation est perturbée en cas de schizophrénie et, chez l'individu normal, par les substances capables d'engendrer des psychoses. Il a été montré que la MDMA et la MDEA (N-éthyl-3,4-méthylendioxyamphétamine), qui est un dérivé de la MDA, entraînent une perturbation des PPI auditifs et visuels (Mansbach et coll., 1989 ; Padich et coll., 1996 ; Kehne et coll., 1996). Cet effet n'est pas bloqué par un antagoniste dopaminergique (halopéridol), mais par un antagoniste 5-HT_{2A} (MDL 100,907), pour la modalité auditive seulement (Padich et coll., 1996).

Enfin, cette perturbation des PPI, provoquée par une libération de sérotonine, résulte d'une action au niveau des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, et 5-HT_{2A/2C} (Rigdon et Weatherspoon, 1992 ; Sipes et Geyer, 1994).

Apprentissage et mémoire

En raison de l'implication des systèmes sérotoninergiques dans les processus d'apprentissage et de mémoire, l'étude des effets de la MDMA a été entreprise. Il a été montré que la MDMA et la MDA augmentent les performances dans une épreuve de conditionnement pavlovien : la fermeture de la membrane nictitante de l'œil chez le lapin (Gormezano, 1994 ; Kirkpatrick-Steger et coll., 1991, 1992 ; Romano et Harvey, 1993, 1994). Cet effet facilitateur est spécifique de la modalité sensorielle étudiée puisqu'il est obtenu avec un stimulus lumineux, mais pas avec un son. Il semble en outre que l'effet soit dû à une modification de la perception sensorielle, comme cela a déjà été rapporté avec certaines substances hallucinogènes.

La MDMA (20 mg/kg) administrée en subchronique n'a pas d'effet sur la mémoire dans une épreuve d'alternance chez le rat (Ricaurte et coll., 1993). Malgré une baisse d'environ 70 % en sérotonine corticale provoquée par la MDMA, peu de perturbations ont été observées dans un certain nombre d'épreuves comportementales nécessitant la mise en jeu de processus cognitifs complexes. De plus, les animaux traités ne semblent pas plus sensibles à un blocage pharmacologique surajouté de l'activité cholinergique (Robinson et coll., 1993).

Excepté un résultat contradictoire chez le pigeon (Lesage et coll., 1993), les effets de la MDMA sur la mémoire de travail, étudiés dans une épreuve d'appariement différé, sont relativement faibles (Frederick et Paule, 1997 ; Frederick et coll., 1995a). Plus surprenant, une administration répétée avec des doses croissantes de MDMA pendant 14 jours aboutit à des effets comportementaux plus faibles qu'après une injection aiguë (Frederick et coll., 1995b).

Les résultats les plus nets montrent une perturbation de l'estimation du temps chez le singe (Frederick et Paule, 1997).

Activité locomotrice

La MDMA et ses analogues, MDA, MDEA, MBDB, augmentent l'activité locomotrice (Callaway et coll., 1990, 1991b ; Gold et coll., 1988). Cette stimulation de l'activité est plus importante après l'administration de (+)MDMA qu'après celle de (-)MDMA. Une analyse fine du comportement des animaux a permis de distinguer trois types d'effets en fonction des produits utilisés et pour une dose donnée (Paulus et Geyer, 1992). La (+/-)MDA et la (+)MDA entraînent essentiellement une modification de la structure du comportement locomoteur, sans hyperactivité importante. La (+/-)MDMA et la (+/-)MBDB modifient à la fois la structure et l'activité comportementale. Enfin, la (+)MDMA et la (+/-)MDEA augmentent l'activité sans modification de la structure du comportement.

Il semble que ces modifications comportementales soient médiées par un effet au niveau des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT₂ (Callaway et coll., 1992 ; Paulus et Geyer, 1992). La présence d'un transporteur de la sérotonine (5-HTT) fonctionnel est indispensable à l'induction de l'hyperactivité par la MDMA (Bengel et coll., 1998).

L'augmentation de l'activité locomotrice est encore accrue après des injections répétées de MDMA (2 à 7,5 mg/kg) pendant 6 à 12 jours (Spanos et Yamamoto, 1989). Ce type de sensibilisation est classiquement observé avec l'amphétamine. Une étude récente effectuée chez le rat montre que cette sensibilisation par prétraitement par la MDMA s'accompagne d'une augmentation de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens (Kalivas et coll., 1998).

Effets métaboliques et endocriniens

Ce sont les changements de température corporelle entraînés par la MDMA qui ont fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Les modifications endocriniennes ont surtout été analysées au niveau de l'axe corticotrope et de la sécrétion de prolactine.

Thermorégulation

La régulation de la température du corps est sous la dépendance du système sérotoninergique.

Température corporelle, température ambiante et activité

La question s'est posée de savoir si la mort provoquée par un « coup de chaleur », après consommation d'ecstasy au cours d'une « rave party », était due à un effet combiné de l'hyperthermie, de la température ambiante et de l'effort physique de la danse.

La cinétique comparée des effets de la MDMA chez l'animal a permis d'exclure certaines relations de cause à effet entre ces paramètres. Il a été ainsi possible de montrer que l'hyperthermie provoquée par la MDMA ne résultait pas d'une augmentation de l'activité motrice, mais dépendait de la température ambiante.

La MDMA (5 à 7 mg/kg) produit une hyperthermie chez le rat lorsque celui-ci est placé à une température ambiante de 24 °C. Il s'agit d'un effet bloqué par les antagonistes sérotoninergiques 5-HT₂ (kétansérine et miansérine). Lorsque l'animal est placé à une température ambiante de 11 °C, la MDMA provoque au contraire une hypothermie (Dafters, 1994 ; Gordon et coll., 1991). Dans les deux cas, la MDMA entraîne une hyperactivité locomotrice.

En fonction de la dose de MDMA (10 mg/kg et au-dessous), l'hyperthermie peut être précédée d'une hypothermie (McNamara et coll., 1995a). Cette hypothermie résulterait d'une stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} et, après désensibilisation de ces récepteurs, l'augmentation de la neurotransmission 5-HT entraînerait une hyperthermie médiée par la stimulation des récepteurs 5-HT₂. Il a été également suggéré que les femelles étaient plus sensibles aux effets hyperthermiques de la MDMA que les mâles, mais ces résultats nécessitent d'être confirmés (McNamara et coll., 1995b).

Enfin, un accès limité à la boisson augmente l'effet hyperthermique de la MDMA (Dafters, 1995) sans modifier l'activité motrice.

Hyperthermie et neurotoxicité

La neurotoxicité de la MDMA semble liée à l'élévation de température qu'elle entraîne. En effet, une hypothermie provoquée par diverses méthodes a un effet neuroprotecteur vis-à-vis de la MDMA.

Ainsi, un abaissement de la température ambiante à 6 °C empêche l'action de la MDMA sur les concentrations cérébrales en tryptophane hydroxylase (enzyme de synthèse de la 5-HT). L'hypothermie seule ne modifie pas les concentrations en tryptophane hydroxylase. L'hypothèse envisagée pour expliquer ces effets est que l'hypothermie, en diminuant le métabolisme, réduit la production de radicaux libres. En faveur de cette hypothèse, l'administration d'un piègeur de radicaux libres (le N-ter-butyl- α -phényltrone) prévient les effets de la MDMA sur la tryptophane hydroxylase, mais n'agit plus si la température ambiante est augmentée (Che et coll., 1995).

De nombreuses substances pharmacologiques qui entraînent une hypothermie atténuent les effets de la MDMA sur la déplétion en 5-HT. C'est le cas d'un antagoniste NMDA (la dizolcipine), qui n'est toutefois plus neuroprotecteur si les rats sont maintenus à une température supérieure à 38,4 °C (Farfel et Seiden, 1995). Des résultats similaires ont été obtenus avec l' α -méthylparatyrosine, la kétansérine, l'éthanol, le pentobarbital, le diéthylthiocarbamate et la d-fenfluramine (Malberg et coll., 1996 ; Miller et O'Callaghan, 1994).

Enfin, un stress de contrainte qui entraîne une hypothermie, est également neuroprotecteur vis-à-vis de la MDMA (Miller et O'Callaghan, 1994).

Effets hormonaux

Plusieurs systèmes hormonaux sont sous le contrôle de l'activité sérotoninergique. La MDMA, par l'intermédiaire de son action sur la neurotransmission sérotoninergique, modifie l'activité de l'axe corticotrope, du système rénine-angiotensine et de la prolactine. Ces modifications hormonales peuvent être utilisées comme des marqueurs fonctionnels d'un changement plus ou moins durable de l'activité sérotoninergique centrale.

Axe corticotrope

La MDMA (3 à 20 mg/kg) augmente la sécrétion de corticotrophine (ACTH) et de corticostérone chez l'animal (McNamara et coll., 1995c ; Nash et coll., 1988 ; Series et coll., 1995). Cet effet est provoqué par la sérotonine, car d'une part, il est bien connu que la sérotonine stimule le fonctionnement de l'axe corticotrope et d'autre part, ces effets sont bloqués par les antagonistes 5-HT₂ (kétansérine et miansérine) et la fluoxétine qui bloque la capture de la MDMA par les neurones 5-HT.

La MDMA entraîne une diminution des récepteurs aux corticostéroïdes (type I et II) dans certaines régions cérébrales, comme le striatum et l'hippocampe (Lowy et coll., 1989 ; Yau et coll., 1994).

Lorsque le système sérotoninergique est sollicité par une injection de fenfluramine, quelques jours après une administration unique ou répétée de MDMA, l'augmentation d'ACTH ou de corticostérone est fortement atténuée. Cet effet peut s'observer jusqu'à un an après un traitement subchronique de 4 jours à la MDMA (20 mg/kg) et jusqu'à 8 mois après une seule injection (Poland et coll., 1997).

Il semble que les effets neurotoxiques de la MDMA puissent s'exercer, au moins en partie, par l'intermédiaire d'une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope. Des concentrations élevées de corticostérone sont bien connues pour être neurotoxiques. De plus, la surrénalectomie diminue la neurotoxicité de la MDMA, évaluée par la mesure des concentrations en tryptophane hydroxylase dans l'hippocampe. Cette neuroprotection disparaît après administration de corticostérone (Johnson et coll., 1989).

Enfin, l'administration de MDMA (5 mg/kg) augmente la sécrétion d'aldostérone (Burns et coll., 1996).

Rénine/Angiotensine

La sécrétion de rénine et d'angiotensine II est stimulée par la MDMA à la dose de 5 mg/kg (Burns et coll., 1996). Cette augmentation, associée à l'élévation des concentrations d'aldostérone précédemment décrite, peut être à

l'origine de l'hypertension et de l'augmentation de la soif observée chez les consommateurs d'ecstasy. L'augmentation de rénine/angiotensine et d'aldostérone peut également être secondaire à l'hypovolémie et l'hyponatrémie induite par la MDMA.

Prolactine

La MDMA (1 à 20 mg/kg) stimule la production de prolactine (Nash et coll., 1988 ; Series et coll., 1995). Cet effet est reproduit par l'administration de fenfluramine, suggérant qu'il est médié par la sérotonine, connue pour stimuler l'axe corticotrope. Cependant, les récepteurs impliqués semblent différents puisque les antagonistes 5-HT₂, bloquant l'augmentation de corticostérone, ne modifient pas celle de prolactine. Cependant, les effets de la MDMA sur la prolactine semble s'exercer par des récepteurs sérotoninergiques différents de ceux impliqués dans l'augmentation de corticostérone (Nash et coll., 1988).

Quelques jours après l'administration d'une dose unique (20 mg/kg) ou répétée (durant 4 jours) de MDMA, la sollicitation des neurones sérotoninergiques par une administration de fenfluramine se traduit par une augmentation de la sécrétion de prolactine par rapport à des animaux n'ayant pas reçu de MDMA. Cet effet est encore observé 8 mois après la dernière injection de MDMA (Poland et coll., 1997).

En conclusion, les études rapportées mettent en lumière les multiples effets comportementaux et cognitifs consécutifs à l'administration de la substance MDMA chez l'animal, mais ne renseignent pas sur les événements à l'origine de sa consommation chez l'homme.

Dans le cadre même de l'approche pharmacologique, les données obtenues avec la MDMA sont encore partielles. Les études futures devront s'attacher à rechercher les effets à moyen et long terme sur les processus comportementaux et cognitifs d'une administration prolongée, car l'essentiel des travaux menés jusqu'ici porte sur des administrations aiguës ou subchroniques (4 jours).

L'étude du phénomène de sensibilisation directe (pour la même substance) ou croisée (pour d'autres substances) mérite d'être menée. Une administration répétée de MDMA pourrait conduire à des effets très augmentés de la MDMA elle-même ou d'autres substances telles que les molécules toxicomanogènes. De telles sensibilisations croisées ont été clairement démontrées entre nicotine et cocaïne, cocaïne et alcool... Elles pourraient rendre compte, au moins en partie, du phénomène de polytoxicomanie.

Il est bien connu que les effets d'une substance sont très différents selon que le sujet la consomme volontairement ou selon qu'il la reçoit passivement, par exemple administrée par un expérimentateur. Il convient de compléter les études d'autoadministration chez l'animal par l'analyse de l'initiation et du maintien de ce comportement, et d'examiner les conséquences d'un sevrage

après une prise prolongée de MDMA. Pour le moment, les travaux sont insuffisants pour démontrer que la MDMA est susceptible d'engendrer un phénomène de dépendance chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER LE, BROADBENT J, MICHAEL EK, MATTHEWS PK, METOSH CA et coll. Assessment of the discriminative stimulus effects of the optical isomers of ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine ; MDMA). *Behav Pharmacol* 1995, **6** : 263-275
- BAKER LE, MAKHAY MM. Effects of (+)-fenfluramine on 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) discrimination in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 455-461
- BEARDSLEY PM, BALSTER RL, HARRIS LS. Self-administration of methylenedioxyamphetamine (MDMA) by rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1986, **18** : 149-157
- BENGEL D, MURPHY DL, ANDREWS AM, WICHEMS CH, FELTNER D, HEILS A, MOSSNER R, WESTPHAL H, LESCH KP. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3,4-methylenedioxyamphetamine (« Ecstasy ») in serotonin transporter- deficient mice. *Mol Pharmacol* 1998, **53** : 649-655
- BILSKY EJ, HUBBELL CL, DELCONTE JD, REID LD. MDMA produces a conditioned place preference and elicits ejaculation in male rats : A modulatory role for the endogenous opioids. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **40** : 443-447
- BILSKY EJ, REID LD. MDL72222, a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist, blocks MDMA's ability to establish a conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **39** : 509-512
- BILSKY EJ, MONTEGUT MJ, NICHOLS ML, REID LD. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 215-220
- BROADBENT J, MICHAEL EK, APPEL JB. Generalization of cocaine to the isomers of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine : effects of training dose. *Drug Dev Res* 1989, **16** : 443-455
- BROADBENT J, APPEL JB, MICHAEL EK, RICKER JH. Discriminative stimulus effects of the optical isomers of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA). *Behav Pharmacol* 1992, **3** : 443-454
- BURNS N, OLVERMAN HJ, KELLY PAT, WILLIAMS BC. Effects of ecstasy on aldosterone secretion in the rat in vivo and in vitro. *Endocrine Res* 1996, **22** : 601-606
- CALLAHAN PM, APPEL JB. Differences in the stimulus properties of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine in animals trained to discriminate hallucinogens from saline. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **246** : 866-870
- CALLAWAY CW, WING LL, GEYER MA. Serotonin release contributes to the locomotor stimulant effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **254** : 456-464

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

CHE S, JOHNSON M, HANSON GR, GIBB JW. Body temperature effect on methylenedioxymethamphetamine-induced acute decrease in tryptophan hydroxylase activity. *Eur J Pharmacol* 1995, **293** : 447-453

DAFTERS RI. Effect of ambient temperature on hyperthermia and hyperkinesia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or « ecstasy ») in rats. *Psychopharmacology* 1994, **114** : 505-508

DAFTERS RI. Hyperthermia following MDMA administration in rats : Effects of ambient temperature, water consumption, and chronic dosing. *Physiol Behav* 1995, **58** : 877-882

FARFEL GM, SEIDEN LS. Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity. I. Experiments using 3,4-methylenedioxymethamphetamine, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **272** : 860-867

FREDERICK DL, ALI SF, SLIKKER JR W, GILLAM MP, ALLEN RR, PAULE MG. Behavioral and neurochemical effects of chronic methylenedioxymethamphetamine (MDMA) treatment in Rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1995a, **17** : 531-543

FREDERICK DL, GILLAM MP, ALLEN RR, PAULE MG. Acute effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on several complex brain functions in monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1995b, **51** : 301-307

FREDERICK DL, PAULE MG. Effects of MDMA on complex brain function in laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1997, **21** : 67-78

GLENNON RA, MISENHEIMER BR. Stimulus effects of N-monoethyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (MDE) and N-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (N-OH MDA) in rats trained to discriminate MDMA from saline. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, **33** : 909-912

GLENNON RA. Stimulus properties of hallucinogenic phenalkylamines and related designer drugs : Formulation of structure-activity relationships. In : Ashgar k, De Souza E eds. Pharmacology and toxicology of amphetamines and related designer drugs. NIDA research monograph 94. Washington D.C. U.S. Government Printing Office 1989 : 43-67

GLENNON RA, HIGGS R, YOUNG R, ISSA H. Further studies on N-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane as a discriminative stimulus : Antagonism by 5-hydroxytryptamine₃ antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **43** : 1099-1106

GOLD LH, KOOB GF, GEYER MA. Stimulant and hallucinogenic behavioral profiles of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **247** : 547-555

GORDON CJ, WATKINSON WP, O'CALLAGHAN JP, MILLER DB. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **38** : 339-344

- GORMEZANO I. MDA effects on classical appetitive conditioning of the rabbit jaw movement response. *Brain Res Bull* 1994, **35** : 183-187
- HUBNER CB, BIRD M, RASSNICK S, KORNETSKY C. The threshold lowering effects of MDMA (ecstasy) on brain-stimulation reward. *Psychopharmacology* 1988, **95** : 49-51
- JOHNSON M, STONE DM, BUSH LG, HANSON GR, GIBB JW. Glucocorticoids and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 1989, **161** : 181-188
- KALIVAS PW, DUFFY P, WHITE SR. MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats [In Process Citation. *Neuropsychopharmacology* 1998, **18** : 469-479
- KEHNE JH, PADICH RA, MCCLOSKEY TC, TAYLOR VL, SCHMIDT CJ. 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating : I. Effects of 5-HT releasers on sound and light prepulse inhibition in Wistar rats. *Psychopharmacology* 1996, **124** : 95-106
- KIRKPATRICK-STEGER K, VANDER LINDEN S, GORMEZANO I. Effects of MDA on classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **39** : 183-189
- KIRKPATRICK-STEGER K, VANDER LINDEN S, GORMEZANO I. Effects of MDA upon differential serial compound conditioning and reflex modification of the rabbit's nictitating membrane response. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **41** : 333-342
- LAMB RJ, GRIFFITHS RR. Self-injection of d,l-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in the baboon. *Psychopharmacol* 1987, **91** : 268-272
- LESAGE M, CLARK R, POLING A. MDMA and memory : The acute and chronic effects of MDMA in pigeons performing under a delayed-matching-to-sample procedure. *Psychopharmacol* 1993, **110** : 327-332
- LOWY MT, NASH JF JR, MELTZER HY. Selective reduction of striatal type II glucocorticoid receptors in rats by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA). *Eur J Pharmacol* 1989, **163** : 157-161
- MALBERG JE, SABOL KE, SEIDEN LS. Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 258-267
- MANSBACH RS, BRAFF DL, GEYER MA. Prepulse inhibition of the acoustic startle response is disrupted by N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA) in the rat. *Eur J Pharmacol* 1989, **167** : 49-55
- MARONA-LEWICKA D, RHEE GS, SPRAGUE JE, NICHOLS DE. Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 99-105
- MARTINEZ DL, GEYER MA. Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacol* 1997, **16** : 246-255
- MCNAMARA MG, KELLY JP, LEONARD BE. Some behavioural and neurochemical aspects of subacute (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995a, **52** : 479-484

MCNAMARA MG, KELLY JP, LEONARD BE. Thermoregulatory and locomotor activity responses of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in male and female rats. *J Serot Res* 1995b, 1 : 275-282

MCNAMARA MG, KELLY JP, LEONARD BE. The effect of acute MDMA administration on body temperature, serum corticosterone and neurotransmitter concentrations in male and female rats. *Human Psychopharmacol* 1995c, 10 : 373-383

MILLER DB, O'CALLAGHAN JP. Environment-, drug- and stress-induced alterations in body temperature affect the neurotoxicity of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 270 : 752-760

MORGAN AE, HORAN B, DEWEY SL, ASHBY CR JR. Repeated administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine augments cocaine's action on dopamine in the nucleus accumbens : a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1997, 331 : 1-3

NASH JF JR, MELTZER HY, GUDELSKY GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 245 : 873-879

NENCINI P, WOOLVERTON WL, SEIDEN LS. Enhancement of morphine-induced analgesia after repeated injections of methylenedioxyamphetamine. *Brain Res* 1988, 457 : 136-142

OBERLENDER R, NICHOLS DE. Drug discrimination studies with MDMA and amphetamine. *Psychopharmacol* 1988, 95 : 71-76

OBERLENDER R, NICHOLS DE. (+)-N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine as a discriminative stimulus in studies of 3,4-methylenedioxyamphetamine-like behavioral activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 255 : 1098-1106

PADICH RA, MCCLOSKEY TC, KEHNE JH. 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating : II. Effects of the 5-HT(2A) antagonist MDL 100,907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5-HT agonists in Wistar rats. *Psychopharmacol* 1996, 124 : 107-116

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

POLAND RE, LUTCHMANSINGH P, MCCRACKEN JT, ZHAO JP, BRAMMER GL et coll. Abnormal ACTH and prolactin responses to fenfluramine in rats exposed to single and multiple doses of MDMA. *Psychopharmacol* 1997, 131 : 411-419

REID LD, HUBBELL CL, TSAI J, FISHKIN MD, AMENDOLA CA. Naltrindole, a delta-opioid antagonist, blocks MDMA's ability to enhance pressing for rewarding brain stimuli. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, 53 : 477-480

RICOURTE GA, MARKOWSKA AL, WENK GL, HATZIDIMITRIOU G, WLOS J, OLTON DS. 3,4-Methylenedioxyamphetamine, serotonin and memory. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, 266 : 1097-1105

RIGDON GC, WEATHERSPOON JK. 5-Hydroxytryptamine 1A receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, 263 : 486-493

ROBINSON TE, CASTANEDA E, WHISHAW IQ. Effects of cortical serotonin depletion induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on behavior, before and after additional cholinergic blockade. *Neuropsychopharmacol* 1993, **8** : 77-85

ROMANO AG, HARVEY JA. Enhanced learning following a single, acute dose of MDA. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **44** : 965-969

ROMANO AG, HARVEY JA. MDMA enhances associative and nonassociative learning in the rabbit. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47** : 289-293

SCHECHTER MD. Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine upon discriminative behaviours. *Gen Pharmacol* 1991a, **22** : 889-893

SCHECHTER MD. Effect of MDMA neurotoxicity upon its conditioned place preference and discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1991b, **38** : 539-544

SCHECHTER MD. Drug-drug discrimination - stimulus properties of drugs of abuse upon a serotonergic-dopaminergic continuum. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **56** : 89-96

SCHECHTER MD. MDMA-like stimulus effects of hallucinogens in male Fawn-Hooded rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 265-270

SCHECHTER MD. « Candyflipping » : synergistic discriminative effect of LSD and MDMA. *Eur J Pharmacol* 1998, **341** : 131-134

SERIES HG, LE MASURIER M, GARTSIDE SE, FRANKLIN M, SHARP T. Behavioural and neuroendocrine responses to D-fenfluramine in rats treated with neurotoxic amphetamines. *J Psychopharmacol* 1995, **9** : 214-222

SIPES TA, GEYER MA. Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropharmacology* 1994, **33** : 441-448

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

YAU JLW, KELLY PAT, SHARKEY J, SECKL JR. Chronic 3, 4-methylenedioxyamphetamine administration decreases glucocorticoid and mineralocorticoid receptor, but increases 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor gene expression in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1994, **61** : 31-40