

L'ecstasy

La drogue entraîne une élévation parfois mortelle de la température corporelle.

Cette substance est apparue sur le marché de la drogue, il y a une dizaine d'années, et le nombre de consommateurs augmente (25 000 personnes auraient déjà consommé cette drogue, en France, 500 000 en Grande-Bretagne). Elle est responsable d'intoxications aiguës et d'hyperthermie, c'est-à-dire d'une augmentation de la température qui dépasse, parfois, les limites compatibles avec la vie.

L'ecstasy est un dérivé de l'amphétamine qui entraîne un fort désir de se lier à autrui. La réduction des inhibitions sociales libèrent l'expression des sentiments et de l'émotivité. L'ecstasy a été qualifiée de «pilule de l'amour», bien qu'elle inhibe les capacités sexuelles. Comme tous les dérivés de l'amphétamine, l'ecstasy augmente la vigilance, améliore l'humeur et donne l'impression d'avoir une énergie musculaire décuplée : les consommateurs dansent pendant des heures.

Elle est généralement consommée lors des soirées rave (du verbe anglais délirer) : des centaines d'adolescents se rassemblent dans des bâtiments désaffectés pour danser toute la nuit au rythme des décibels. L'ecstasy est volontiers associée à d'autres produits tels que l'amphétamine, la cocaïne ou le LSD, mais jamais à l'alcool qui en inhibe les effets.

Outre les effets recherchés, l'ecstasy entraîne de nombreux effets indésirables : une hypertension, des troubles du sommeil, une perte de l'appétit, une agitation accompagnée de douleurs musculaires et de tremblements, une contraction des mâchoires, une sudation abondante...

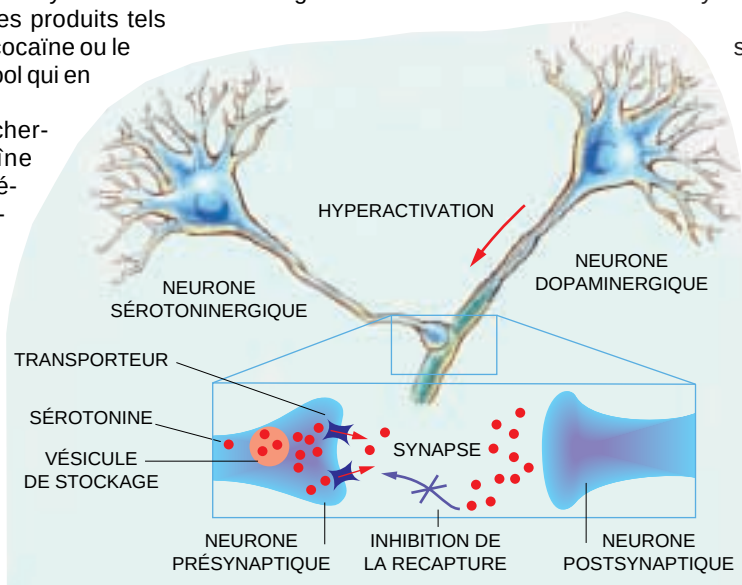
De surcroît, la consommation de la drogue déclenche une forte augmentation de la température corporelle. L'hyperthermie peut atteindre des valeurs extrêmes (au-delà de 42 °C). Les études chez l'animal

ont montré que cette augmentation est d'autant plus forte que la température extérieure est élevée, l'atmosphère confinée, l'environnement bruyant et l'animal déshydraté. Ainsi, l'hyperthermie serait favorisée par les conditions extrêmes qui règnent dans les soirées rave.

ECSTASY, SÉROTONINE ET DOPAMINE

Les études chez l'animal montrent que l'hyperthermie et les troubles comportementaux résultent de l'hyperactivité des neurones qui libèrent la sérotonine, les neurones sérotoninergiques. Ces neurones qui participent à divers mécanismes physiologiques, tels le sommeil, l'agressivité, l'anxiété, l'humeur, ou encore les comportements alimentaires et sexuels, commandent aussi la régulation de la température corporelle.

Les personnes qui succombent à une prise d'ecstasy ne meurent pas directement de l'hyperthermie, mais de ses conséquences, notamment de la coagulation du sang dans de nombreux vaisseaux, et d'une insuffisance rénale aiguë.



En présence d'ecstasy, les neurones sérotoninergiques libèrent tout leur stock de sérotonine ; les transporteurs déversent le neuromédiateur vers l'extérieur, au lieu d'en assurer la recapture, c'est-à-dire le stockage dans le neurone présynaptique. L'accumulation de sérotonine dans la fente synaptique est responsable de l'hyperactivation du système dopaminergique, le système du plaisir et de la récompense.

Comment l'ecstasy déclenche-t-elle ses effets euphorisants ? La plupart des drogues, telles que l'héroïne, la cocaïne, l'amphétamine, mais aussi la nicotine et sans doute l'alcool, agissent directement sur le système dopaminergique, le système de la récompense et du plaisir. Contrairement à ces drogues, l'ecstasy agit d'abord, nous l'avons souligné, sur les neurones sérotoninergiques, dont l'activation aboutit, *in fine*, à celle des neurones dopaminergiques.

Les neurones stimulés libèrent les neuromédiateurs dans la fente synaptique, l'espace qui sépare deux neurones. Les neuromédiateurs libérés activent les neurones postsynaptiques qui transmettent les signaux.

Normalement, les concentrations en neuromédiateurs sont contrôlées par divers mécanismes qui les maintiennent constantes. Les neuromédiateurs sont recaptés par les neurones présynaptiques et stockés dans des vésicules. Des «transporteurs», des molécules qui sont localisées sur la membrane neuronale, assurent cette recapture.

L'équilibre est perturbé par l'ecstasy qui, d'une part, entrave la recapture et, d'autre part, entraîne la libération massive des vésicules qui se vident de leur contenu. Les neuromédiateurs sont alors déversés dans la fente synaptique par les transporteurs qui inversent leur fonction : au lieu de conduire les neuromédiateurs de l'extérieur du neurone vers l'intérieur, ils les relarguent dans la fente synaptique.

Le déséquilibre du système sérotoninergique entraîne celui du système dopaminergique qui subit également une inhibition de la recapture et une inversion du transporteur. Les concentrations en sérotonine et en dopamine augmentent notablement dans le cerveau, ce qui explique l'hyperactivité du système dopaminergique.

À long terme, chez le singe, on constate une dégénérescence de certains neurones sérotoninergiques ; les autres subissent des réarrangements anormaux de leurs terminaisons. Les neuropathologistes recherchent si ces anomalies, observées chez le singe, surviennent également chez l'homme.

Sylvain PIROT, Association pour la neuro-psychopharmacologie, Paris

Poisson-éléphant

Il a un cerveau très gourmand en oxygène, peut-être en raison de son système, très élaboré, de réception et d'analyse des signaux électriques.

Le poisson-éléphant ou *Gnathonemus petersii* vit dans les eaux douces des rivières et des lacs d'Afrique tropicale, mais s'adapte aisément en aquarium. Ce petit poisson électrique est caractérisé par un prolongement mentonnier – une sorte de trompe – qu'il utilise pour chercher sa nourriture. Or, Göran Nilsson, à l'Université d'Uppsala, a découvert que le cerveau de ce poisson consomme proportionnellement plus d'oxygène que le cerveau humain.

La consommation d'oxygène du cerveau d'un vertébré est comprise entre deux et huit pour cent de l'oxygène absorbé ; elle atteint 11 à 13 pour cent chez certains primates ; l'homme détenait le record avec 20 pour cent, mais *Gnathonemus petersii* est inégalable : son cerveau consomme près de 60 pour cent de l'oxygène total absorbé !

Pourquoi cette «gourmandise» en oxygène ? G. Nilsson l'attribue à la taille exceptionnelle du cerveau qui représente environ 3,1 pour cent du poids total du poisson (celui de l'homme représente 2,3 pour cent et celui d'un poisson «standard» un pour cent au plus) – et à sa très grande vascularisation. Par ailleurs, le

cervelet, anormalement développé par rapport à celui des autres poissons électriques, pourrait aussi être responsable de la surconsommation d'oxygène. Enfin, ce poisson est doté d'un système de traitement des informations électriques très élaboré.

Gnathonemus petersii est pourvu d'un organe électrique, placé près de la queue et dont les cellules, les électrocytes, émettent de l'électricité. Sous le contrôle d'un centre «rythmeur», situé à l'arrière du cerveau, cet organe produit de brèves impulsions de fréquence variable, qui permettent aux poissons de communiquer entre eux ou de s'orienter.

Quelles sont les particularités de l'activité électrique du poisson-éléphant ? L'équipe de Kirsty Grant, à l'Institut Alfred Fessard, du CNRS à Gif-sur-Yvette, s'intéresse aux mécanismes de la perception et a étudié les circuits électrosensoriels du cerveau de *Gnathonemus petersii*. Les poissons de la famille des mormyridés, à laquelle il appartient, ont trois types d'électrorécepteurs cutanés : les organes ampoulaire, sensibles aux ondes électriques de basse fréquence qu'engendre tout mouvement en milieu aquatique ; les knollenorganes,

qui servent à la communication ; les mormyromastes qui, à la façon des radars, sont utilisés pour la navigation.

SENS ÉLECTRIQUE

Lorsque le centre rythmeur émet des ordres de décharge le long de la moelle épinière jusqu'aux électromotoneurones, ces derniers excitent les électrocytes et provoquent la décharge de l'organe électrique. Le champ créé autour du poisson est déformé par les obstacles dont la conductivité diffère de celle de l'eau ; ces signaux électriques, modulés par l'environnement, sont captés par les récepteurs cutanés, lesquels donnent au cerveau une représentation de la forme du champ extérieur.

Quelles qu'elles soient, les informations sensorielles utiles doivent être distinguées du bruit de fond ambiant. Pour discerner ses propres signaux de ceux d'autrui, le poisson-éléphant se sert d'un «sens électrique», un système sensoriel qui filtre les messages perçus.

Simultanément au signal émis dans la moelle, le générateur cérébral en transmet une copie vers le cerveau : ce double de l'ordre moteur, nommé décharge corollaire, informe les centres sensoriels cérébraux du poisson de sa propre émission électrique et de l'arrivée imminente d'un signal en retour. En comparant le signal émis et le signal reçu, le poisson sélectionne les informations utiles.

Le sens électrique de *Gnathonemus petersii* fonctionne grâce à ces deux circuits indépendants. Le principe de l'analyse des signaux est similaire pour les trois types d'électrorécepteurs, mais la décharge corollaire est traitée différemment : lorsque le poisson «converse» avec ses congénères, la décharge corollaire masque les émissions du poisson, lequel est comme sourd à sa propre décharge, pendant de brefs instants ; lorsqu'il observe, immobile, les alentours, le système de traitement des informations de *Gnathonemus petersii* fait la soustraction de l'image réémise par l'environnement et de la décharge corollaire, détectant ainsi tout mouvement étranger ; enfin, lorsqu'il se déplace, le poisson-éléphant amplifie le signal en retour, afin de mieux percevoir toute perturbation de son propre champ.

Tout en mémorisant des images de référence, *Gnathonemus petersii* s'adapte instantanément à un environnement changeant. Les chercheurs de Gif-sur-Yvette étudient comment se font ces ajustements «dynamiques» des filtres neuronaux.

Marie-Thérèse LANDOUSY



Gnathonemus petersii, le poisson-éléphant, a un cerveau qui consomme beaucoup d'oxygène.

Les adaptations des Sherpas

Les Sherpas optimisent la fabrication de l'énergie dans leurs muscles.

En 1875 à bord d'une montgolfière qui atteint l'altitude record de 8 600 mètres, Eustache Crocé-Spinelli et Théodore Sivel meurent d'une syncope due à la diminution de l'oxygène dans l'organisme. Aujourd'hui, en grimant plus progressivement, l'homme résiste au manque d'oxygène. Cependant, tous les alpinistes ne s'adaptent pas de la même façon : Peter Hochachka et ses collègues de l'Université de Vancouver ont montré que le cœur des Sherpas, peuple montagnard du Népal, utilisaient l'oxygène de manière plus efficace que les natifs de basse altitude.

Lors de l'effort, la contraction des fibres musculaires est assurée principalement par la dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP), le carburant des muscles. Or, l'organisme ne dispose que d'une petite réserve d'ATP. Deux métabolismes, contrôlés par des enzymes, fabriquent ce carburant : le métabolisme anaérobie et le métabolisme aérobie. Le premier mécanisme fabrique de l'ATP en l'absence d'oxygène par dégradation du glucose (glycolyse anaérobie). L'acide lactique, produit final de ce mécanisme biochimique, inhibe l'activité des enzymes responsables de la glycolyse, limitant la production de l'ATP.

Durant les efforts longs, l'ATP est surtout fabriquée par le métabolisme aérobie. Les glucides et les lipides y sont dégradés pour former de l'ATP. La capacité de cette transformation, mesurée par la consommation maximale d'oxygène, est limitée en altitude : à 8 800 mètres, la pression partielle en oxygène est trois fois inférieure à sa valeur au niveau de la mer.

Les performances physiologiques des Sherpas sont supérieures à celles des alpinistes. Les Sherpas ont une plus grande capacité de travail pour une même consommation limitée d'oxygène. De plus, ils produisent moins d'acide lactique pour une même puissance développée. Ces paradoxes traduisent une adaptation

structurelle et fonctionnelle des cellules des muscles.

La structure des muscles des Sherpas a été comparée à celle de sujets caucasiens après un séjour en altitude : le type et l'organisation des fibres sont identiques. En revanche, l'activité enzymatique des fibres musculaires explique pourquoi ces populations peuvent porter de lourds fardeaux sur les sentiers himalayens. En étudiant l'activité des enzymes présentes dans le muscle, on constate une diminution de l'activité de la pyruvate kinase, une enzyme qui intervient dans la glycolyse anaérobie, et de la lactate déshydrogénase enzyme qui forme ensuite l'acide lactique. De plus l'activité de l'enzyme citrate synthase qui contrôle la glycolyse aérobie est également diminuée. À quoi est due l'endurance exceptionnelle des Sherpas si leurs capacités aérobies et anaérobies sont inférieures ?



Ces Sherpas, marchant en altitude, utilisent de faibles quantités d'oxygène plus efficacement que les alpinistes.

L'OPTIMISATION DE LA PRODUCTION D'ATP

P. Hochachka et ses collègues ont montré que les cellules musculaires des Sherpas optimisaient la production d'énergie musculaire. L'optimisation peut se faire de trois manières : par augmentation de la production d'ATP par quantité de glucide ou de lipide dégradé, par optimisation de la production d'ATP par molécule d'oxygène consommée et par augmentation du travail musculaire par molécule d'ATP consommée.

La baisse de l'activité de la lactate déshydrogénase confirme le premier point : pour chaque molécule de glucose oxydée, la formation d'acide lactique est diminuée chez les Sherpas et, ainsi, la fabrication d'ATP se fait préférentiellement par la voie aérobie. Celle-ci est plus efficace car chaque molécule de glucose fournit 36 molécules d'ATP, alors que la dégradation par la voie anaérobie n'est pas complète et ne produit que trois molécules d'ATP.

Le second point vient d'être également confirmé par cette même équipe, qui a étudié le métabolisme musculaire cardiaque de Sherpas par tomographie en émission de positons. Cette étude a montré que le cœur des Sherpas utilise préférentiellement le glucose plutôt que les acides gras libres. Or, le rendement, par molécule d'oxygène, de la glycolyse aérobie est supérieur à celui de la dégradation des acides gras (la lipolyse) : par rapport aux muscles des natifs de basse altitude, les muscles des Sherpas produisent entre 25 et 60 pour cent d'ATP en plus pour chaque molécule d'oxygène consommée.

Cette modification serait un critère d'adaptation à l'altitude d'origine probablement génétique, puisque le cœur des Sherpas utilise plus de glucose non seulement en altitude, mais également plusieurs semaines après un séjour au niveau de la mer. Les Sherpas produisent donc plus d'ATP avec une moindre production d'acide lactique, bien que leurs capacités maximales aérobies et anaérobies soient diminuées. D'autres études seront nécessaires pour savoir si le rendement musculaire (augmentation du travail musculaire par molécule d'ATP consommée) est accru dans cette population.

G. SAVOUREY et J. BITTEL
Centre de recherches du Service de santé des armées, Grenoble