

Utilisation des psychédéliques en psychiatrie : lien avec les neurotrophines

Rémi Corne* et Raymond Mongeau

CNRS ERL 3649 « Neuroplasticité et thérapies des addictions », UMR-S 1124, Université Paris Descartes, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Reçu le 29 avril 2019

Résumé – Les psychédéliques, souvent appelés hallucinogènes, sont une classe de psychotropes très singulière. Les effets subjectifs et comportementaux qu'ils induisent sont très impressionnants, et malgré leur toxicité potentielle, le risque d'addiction est relativement faible par rapport à la nicotine, l'alcool ou les opiacés. Depuis la découverte des effets antidépresseurs de la kétamine, il existe un regain d'intérêt pour cette classe de molécules. En effet, la psilocybine et l'acide lysergique diéthylamide (LSD) gagnent de la popularité en tant que traitement pour la dépression et l'addiction, la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) pour l'état de stress post-traumatique, et l'ibogaïne pour l'addiction. Malgré des profils pharmacologiques distincts, ces différentes drogues partagent une cinétique d'action similaire : leurs effets thérapeutiques se font ressentir dans les heures suivant l'administration et perdurent au-delà de leur élimination par l'organisme. Ceci suggère des mécanismes plastiques et neurogéniques impliquant entre autres des facteurs trophiques. Cette revue explorera la littérature concernant les effets de ces différents composés sur les neurotrophines, ainsi que les adaptations plastiques qui sont mises en place dans les heures et jours suivant l'administration, afin de comprendre leur potentiel thérapeutique étonnant.

Mots clés : dépression, addiction, BDNF, kétamine, LSD

Abstract - Neurotrophic mechanisms of psychedelic therapy. Psychedelic drugs, often referred to as hallucinogens, are quite distinct from other classes of psychotropic drugs. Although the subjective and behavioral effects they induce are quite dramatic, they possess little addictive potential when compared to nicotine, alcohol or opiates. Since the discovery of ketamine antidepressant effects, there has been growing interest for these molecules. Serotonergic psychedelics such as psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD) are gaining attention as potential treatments for depression and addiction, similarly to 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) for post-traumatic stress disorder (PTSD), and ibogaine for addiction. Although they possess distinct pharmacological profiles, their kinetics of action are quite similar: the therapeutic effects are felt within the hours following administration, and last well beyond drug elimination by the organism. This strongly suggests the induction of neurogenic and plastic mechanisms, including the involvement of trophic factors. This review will explore the literature dealing with the effects of psychedelics on neurotrophins, as well as the plastic adaptations that they induce, in an attempt to understand their surprising therapeutic potential. We will show that although ketamine and serotonergic psychedelics have affinity for very different receptors (NMDA, 5-HT_{2A}), they ultimately initiate similar plastic adaptations in the prefrontal cortex through the involvement of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). We will see that although MDMA uses the same receptors as serotonergic psychedelics to alleviate PTSD symptoms, its effect on BDNF levels seem paradoxical and quite different. Finally, we show how ibogaine could exert its anti-addictive properties through a completely different neurotrophic factor than other psychedelic drugs, the glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). While the current literature concerning the psychiatric applications of psychedelic therapy is encouraging, it remains to be determined whether their benefits could be obtained without their psychotomimetic effects, or concerns over potential toxicity.

Keywords: depression, addiction, BDNF, ketamine, LSD

* Auteur correspondant : remi.corne@gmail.com

Abréviations

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazoleproionate
ATV	Aire tégmentale ventrale
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CPF	Cortex préfrontal
DMT	Diméthyltryptamine
DOI	2,5 diméthoxy-4-iodoamphétamine
ESPT	État de stress post-traumatique
GDNF	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
LSD	Acide lysergique diéthylamide
MDMA	3,4 méthylènedioxy-méthamphétamine
Nac	Noyau accumbens
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NT	Neurotrophine
SERT	Transporteur de la sérotonine
SNC	Substance noire compacte
TrK	<i>Tropomyosine-related kinase</i>

Définition

Le terme psychédélique est employé différemment selon les auteurs, certains se réfèrent ainsi aux drogues induisant des effets dits « hallucinogènes ». Il en existe trois classes : les psychédéliques sérotoninergiques (acide lysergique diéthylamide : LSD, psilocybine, diméthyltryptophane : DMT, 2,5-diméthoxy-4-iodoamphétamine : DOI, mescaline) dont une des actions pharmacologiques est l'agonisme 5-HT_{2A}, les empathogènes (ex : 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine, MDMA) dont l'une des propriétés est d'inverser le transporteur de la sérotonine (SERT) tout en ayant un peu d'affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} et les dissociatifs (kétamine, phénylcyclidine) qui sont principalement des antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA. Un dernier composé, l'ibogaïne et son métabolite actif la noribogaïne, ont également suscité beaucoup d'attention pour leur efficacité dans le traitement de l'addiction. L'ibogaïne et la noribogaïne sont plus difficiles à catégoriser, car elles agissent non seulement sur tous les récepteurs cités plus haut, mais aussi sur les récepteurs kappa-opioïdes. L'utilisation abusive de substances psychédéliques est associée à des problèmes sociétaux importants du fait de leurs effets aigus sur le comportement, mais aussi de santé à cause de leur potentiel addictif et neurotoxique (ex. MDMA, kétamine). Néanmoins, il existe une littérature croissante sur le potentiel thérapeutique que ces composés auraient pour certains troubles psychiatriques, notamment la dépression, l'état de stress post-traumatique (ESPT) et l'addiction. Ces différents traitements induisent une diminution des symptômes dans les heures qui suivent l'administration, effet thérapeutique qui persiste bien au-delà de l'élimination par l'organisme de ces composés. C'est ce qui a mené de nombreuses équipes de recherche à étudier les mécanismes de plasticité synaptique qui pourraient expliquer cette dynamique, en particulier les systèmes neurotrophiques.

Les systèmes neurotrophiques

La découverte nobélisée des neurotrophines a initialement été effectuée en relation avec leur fonction dans la maturation et le développement des circuits neuronaux (Castrén, 2014). Plus récemment, des études ont mis en évidence leur rôle chez l'adulte, soulignant leur importance pour la compréhension des troubles psychiatriques (Kashyap *et al.*, 2018). Cette famille de petites protéines sécrétées comprend le *nerve growth factor* (NGF), les neurotrophines 3 (NT-3) et 4 (NT-4), et le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) qui partagent environ 50 % d'homologie de séquence (Kashyap *et al.*, 2018). Les neurotrophines sont synthétisées sous la forme de protéine précurseur avec un prodomaine en N-terminal. Leur clivage aboutit à des neurotrophines matures (Kashyap *et al.*, 2018), qui se lient à l'un et/ou l'autre des trois récepteurs TrK (*tropomyosine-related kinase*) : NGF à TrKA, BDNF et NT-4 à TrKB, et NT-3 à TrKC (Park & Poo, 2013). Les proneurotrophines, quant à elles, vont préférentiellement se fixer à p75NTR. La fixation d'une neurotrophine à un récepteur TrK induit un signal protrophique par le recrutement de voies intracellulaires comme la voie mTOR (Skaper, 2018). Cette signalisation est notamment mise en jeu dans la potentialisation à long terme des synapses glutamatergiques impliquées dans l'apprentissage. À l'inverse, l'activation de p75NTR recrute le *nuclear factor- κ B*, les *Jun kinases*, et d'autres voies de signalisation pro-inflammatoires (Skaper, 2018). Les neurotrophines et la signalisation TrK sont des éléments essentiels dans les phénomènes d'activité et de plasticité synaptique impliqués dans la différenciation et la prolifération cellulaire, et notamment la prolifération des épines dendritiques mise en jeu dans la dépression et son traitement (Gibon & Barker, 2017). Nous parlerons également du *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), qui n'est pas classé comme une neurotrophine à cause de son origine génétique distincte, mais qui est néanmoins un facteur neurotrophique très impliqué dans la survie et la plasticité neuronale, en particulier pour les neurones dopaminergiques (Lin *et al.*, 1993).

Kétamine, psychiatrie et neurotrophines

L'utilisation de la kétamine en psychiatrie a débuté en l'an 2000 avec la découverte de ses effets bénéfiques sur l'idéation suicidaire : une méta-analyse récente a montré qu'une dose subanesthésique réduit fortement l'idéation suicidaire chez plus de 50 % des patients pendant au moins une semaine (Wilkinson *et al.*, 2018). L'intérêt pour la kétamine s'est ensuite étendu à la dépression : la majorité des études cliniques révèle ses effets antidépresseurs après l'infusion de 0,5 mg/kg i.v. de kétamine pendant 40 minutes, répétée deux fois par semaine sur une période d'une ou plusieurs semaines (Sanacora *et al.*, 2017).

Les effets thérapeutiques se font ressentir dans les heures suivant l'infusion (Berman *et al.*, 2000) et perdurent jusqu'à un mois chez une minorité de patients (Rasmussen *et al.*, 2013). Le temps médian de rechute à la

dépression est de 18 jours et est prédit par la réponse thérapeutique à 4 heures post-infusion (Murrugh *et al.*, 2013). L'étude la plus crédible réalisée à ce jour (avec 68 patients) suggère un taux de réponse entre 50 et 70 % avec une diminution moyenne dans l'échelle de dépression MADRS de 15–20 points par rapport à un score de base de 35 (Singh *et al.*, 2016).

Pharmacologie

La kétamine est principalement connue pour son antagonisme aux récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Il se ferait surtout sur les interneurons GABAergiques dont l'activité dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (CPF) est réduite par l'administration de kétamine (Krystal *et al.*, 2013). Ceci induit une activation indirecte des neurones glutamatergiques corticaux et une libération de glutamate, activant les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate). Ces derniers sont essentiels à l'effet antidépresseur de la kétamine puisque la réponse peut être supprimée par l'administration d'un antagoniste AMPA (Autry *et al.*, 2011). De plus, la kétamine est rapidement métabolisée par les isoformes du cytochrome P450 ($t_{1/2} < 3$ h) en plusieurs métabolites qui ont une affinité moindre pour les récepteurs NMDA, mais qui possèdent néanmoins des propriétés antidépressives, impliquant vraisemblablement les récepteurs AMPA (Chaki, 2017). L'activation des récepteurs AMPA recrute l'eEF2 kinase qui désinhibe la synthèse de BDNF, qui à son tour active la voie Akt/mTOR (Krystal *et al.*, 2013). Ces voies de signalisation stimulent la synaptogenèse et la croissance des épines dendritiques dans le CPF et l'hippocampe, qui sont probablement impliquées dans l'effet antidépresseur de la kétamine (Li *et al.*, 2010). C'est d'ailleurs grâce aux travaux menés pour comprendre l'effet rapide de la kétamine dans la dépression que le rôle clé de ces différents éléments de la plasticité synaptique (AMPA, eEF2, BDNF, mTOR) a émergé dans la compréhension des mécanismes antidépresseurs en général (Strasburger *et al.*, 2017).

Effet comportemental de la kétamine *via* les neurotrophines

Une dose unique de kétamine augmente le nombre d'épines dendritiques des neurones pyramidaux sur la couche 5 du cortex, ainsi que leur fonctionnalité, mesurée par l'augmentation des courants postsynaptiques excitateurs induits par le glutamate. Ces effets sur la plasticité pourraient sous-tendre son action à plus long terme (Duman & Li, 2012).

Dans le CPF, la croissance des épines dendritiques a lieu dans les heures post-injection et suit la chronologie des effets antidépresseurs ressentis par le patient (Duman & Li, 2012). Des résultats similaires ont été obtenus chez le rat grâce à l'infusion intracérébrale de BDNF (Björkholm & Monteggia, 2016). Dans des cultures neuronales, la kétamine favorise la libération de BDNF et des études chez le rongeur ont montré qu'elle favorise l'activation du

récepteur TrKB dans le CPF et l'hippocampe (Rantamäki, 2019). L'augmentation du BDNF dans l'hippocampe est associée à une réduction de l'immobilité dans un test de criblage des antidépresseurs, le test de Porsolt et les auteurs argumentent la pertinence de cet effet dans l'action antidépresseur rapide de la kétamine (Garcia *et al.*, 2008). D'autres auteurs ont montré que les effets antidépresseurs pouvaient être supprimés par une délétion conditionnelle du gène du BDNF (Björkholm & Monteggia, 2016) et que l'infusion d'anticorps anti-BDNF dans la portion ventromédiale du CPF abolissait l'action de la kétamine (Lepack *et al.*, 2014). De plus, les expressions de BDNF et de son récepteur TrKB sont augmentées dans l'hippocampe et diminuées dans le striatum 24 h après une injection de kétamine, un profil identique à celui induit par l'administration chronique d'antidépresseurs (Caffino *et al.*, 2016).

Une première étude sur des patients dépressifs ne montrait pas d'effet de la kétamine sur le BDNF sérique ou de lien entre ce dernier et l'amélioration des symptômes (Machado-Vieira *et al.*, 2009). Néanmoins, des études plus récentes ont montré que l'administration de kétamine augmente les niveaux périphériques de BDNF (mais pas des autres neurotrophines) chez les patients qui répondent au traitement, c'est-à-dire ceux dont les symptômes diminuent de moitié (Rybakowski *et al.*, 2013; Haile *et al.*, 2014). Une autre étude a montré une corrélation avec une augmentation de la qualité du sommeil (mesurée par l'augmentation de l'amplitude des ondes lentes en électro-encéphalographie) et que l'association entre BDNF périphérique et amplitude des ondes lentes n'était présente que chez les patients dont les symptômes étaient améliorés par le traitement (Duncan *et al.*, 2013).

L'importance du BDNF dans ces mécanismes antidépresseurs demande à être mieux établie au niveau préclinique, notamment pour comprendre l'interaction avec le génotype val66met qui conduit à des altérations du trafic dendritique du BDNF et de sa sécrétion activité-dépendante. Des études animales montrent que les porteurs de ce génotype ont des difficultés d'apprentissage, particulièrement en termes de plasticité synaptique NMDA-dépendante dans l'hippocampe et le CPF médian (Hao *et al.*, 2017). Une étude remarquable induisant ce génotype chez la souris a montré que l'effet antidépresseur de la kétamine était diminué chez les animaux génétiquement modifiés portant la mutation val66met. Ceci était associé à une absence de la synaptogenèse accompagnant normalement la réponse à la kétamine (Liu *et al.*, 2012). De plus, il a été montré chez l'homme que l'efficacité antidépressive était diminuée chez les patients portant le génotype val66met (Laje *et al.*, 2012). L'allèle met est présent dans 30 % de la population et pourrait expliquer que certains individus soient résistants aux traitements antidépresseurs. En psychiatrie, le BDNF est de loin la neurotrophine la plus étudiée en relation avec les effets thérapeutiques, et il y a peu d'études concernant les autres neurotrophines. Néanmoins, une étude chez les utilisateurs dépendants à la kétamine a mis en évidence une baisse sérique de NGF, comme de BDNF, négativement

corrélée à la fréquence de la consommation de kétamine (Ke *et al.*, 2014). En revanche, une augmentation des niveaux de BDNF avait précédemment été montrée sans effet sur le NGF chez des utilisateurs réguliers (Ricci *et al.*, 2011). Des profils d'utilisation distincts pourraient sous-tendre ces résultats contrastés. Du côté animal, l'administration chronique de kétamine induit une diminution des transcrits du NGF et des récepteurs TrkA/TrkB dans l'hippocampe, ainsi qu'une augmentation de BDNF et de Nt-3 (Becker *et al.*, 2008).

La littérature actuelle considère que les effets sur le BDNF ne persistent pas au-delà de 24 h, contrairement aux améliorations comportementales, suggérant une action à long terme sur la plasticité et la croissance synaptique (Björkholm & Monteggia, 2016). Celle-ci se fait conjointement à des diminutions de production de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives à l'oxygène. En effet, les patients dépressifs présentent une élévation de leurs niveaux périphériques d'interleukine 6 (IL-6) et les niveaux périphériques d'IL-6 sont plus élevés chez les individus sensibles à l'action antidépressive de la kétamine. Chez ces répondeurs, l'administration de kétamine induisait une baisse des niveaux d'IL-6 persistant jusqu'à trois jours, sans effets sur les niveaux des non répondeurs. De plus, chez le rat, l'administration de kétamine réduit les niveaux d'IL-6 dans le CPF et l'hippocampe (Cui *et al.*, 2018). Ces résultats suggèrent que la kétamine agit sur la balance pro/anti-trophique en favorisant les mécanismes neurotrophiques (Robertson *et al.*, 2019).

Quelques études ont également été réalisées pour évaluer les propriétés anti-addictives de la kétamine. En 2002, une étude a montré qu'une dose forte, mais pas une faible dose (2 *vs* 0,2 mg/kg, i.m.) de kétamine, pouvait induire l'abstinence chez des héroïnomanes avec un taux de 80 % à un mois et 20 % un an plus tard (Krupitsky *et al.*, 2002). Les mêmes auteurs ont reproduit ce résultat en 2007 et montré que des doses répétées permettaient de faire monter ce taux à 50 % (Krupitsky *et al.*, 2007). Plus récemment, des résultats remarquables ont été obtenus par Dakwar *et al.* (2017) chez des cocaïnomanes ne souhaitant pas être traités ou atteindre l'abstinence : testés dans un paradigme d'auto-administration de cocaïne 24 h après une dose unique de kétamine, ils montraient moins d'intérêt et d'auto-administration de cocaïne, et des tests urinaires ont confirmé une consommation réduite et une diminution des symptômes liés à l'abstinence dans la semaine suivante (Dakwar *et al.*, 2014, Dakwar *et al.*, 2017). Il existe également une étude montrant des effets bénéfiques pour l'ESPT (Feder *et al.*, 2014), une maladie souvent corrélée à l'addiction.

Néanmoins, les effets indésirables induits par la kétamine comme les symptômes psychotomimétiques, son potentiel addictogène, et sa neurotoxicité augmentent les risques liés à l'usage régulier de cette drogue (Chaki, 2017). Les chercheurs portent maintenant leur intérêt sur les psychédéliques sérotoninergiques qui pourraient avoir un profil plus favorable.

Les psychédéliques sérotoninergiques

Les psychédéliques ont commencé à être employés en psychiatrie dans les années 1950, utilisation qui a perduré jusque dans les années 1960 quand les conséquences sociétales de leurs abus ont commencé à se faire sentir. Des législations très restrictives ont mis fin à leur emploi, y compris à des fins psychiatriques ou de recherche. Depuis les années 1990, la recherche a repris peu à peu avec une accélération dans les années 2000 à la suite des premières études pilotes encourageantes sur l'efficacité de la MDMA pour l'ESPT (Mithoefer *et al.*, 2011) et de la psilocybine pour la dépression (Grob *et al.*, 2011) ainsi que pour l'addiction (Garcia-Romeu *et al.*, 2014). Les similarités thérapeutiques avec l'action de la kétamine ont poussé à explorer l'implication des neurotrophines dans l'action de ces composés psychédéliques.

Psychédéliques sérotoninergiques et neurotrophines

Les études sur les effets thérapeutiques des psychédéliques dans la dépression et l'addiction suggèrent la mise en jeu des récepteurs 5-HT_{2A} : leur activation induirait une augmentation de la libération de glutamate dans le CPF (Béique *et al.*, 2007) et pourrait générer des augmentations de la signalisation BDNF similaires à celles induites par la kétamine (Baumeister *et al.*, 2014). À l'inverse, les souris mutantes KO pour le BDNF disposent de moins de récepteurs 5-HT_{2A} et expriment une réponse comportementale altérée à la suite de l'administration de l'agoniste 5-HT_{2A} DOI (Klein *et al.*, 2010). Par ailleurs, le DOI augmente l'expression de BDNF dans le CPF médian (Gewirtz *et al.*, 2002), mais la diminue dans le gyrus dentelé de l'hippocampe (Vaidya *et al.*, 1997). Étonnamment, aucun effet du LSD ou du DOI n'a été trouvé sur la neurogenèse hippocampique, que ce soit en administration chronique ou aiguë (Jha *et al.*, 2008). Néanmoins, sur des neuroblastomes, le DOI favorise l'extension des neurites de façon TrkA- et TrkB-dépendante (Marinova *et al.*, 2017).

Dans l'étude la plus conséquente réalisée à ce jour, Ly *et al.* (2018) ont montré que le LSD, la DMT, la noribogaïne, la psilocybine, le DOI, et dans une moindre mesure la MDMA, favorisent la neuritogénèse et augmentent la densité des épines dendritiques dans des cultures de neurones corticaux de rat, de façon 5-HT_{2A}-dépendante. Bien que les niveaux de BDNF ne soient pas modifiés significativement, l'effet de ces psychédéliques sur la synaptogénèse peut être aboli par la co-administration d'un antagoniste TrkB ou de rapamycine, suggérant qu'il nécessite l'activation de la voie mTOR par le biais de la signalisation BDNF-TrkB (Ly *et al.*, 2018). En lien avec une étude précédente dans laquelle Cameron *et al.* (2018) montraient les effets antidépresseurs de la DMT, et mettant en parallèle les effets de la kétamine *in vivo* selon le protocole employé par Li *et al.* (2010), la DMT *in vivo* produit des effets comparables sur la densité des épines dendritiques qui persistent au moins 24 h, bien au-delà de la demi-vie de la DMT. Les psychédéliques sérotoninergiques sont également similaires à la kétamine dans leurs

effets sur l'inflammation. Il a été montré qu'ils suppriment les effets pro-inflammatoires induits par le *tumor necrosis factor alpha*, notamment son induction de la cytokine IL-6 et du facteur de transcription *nuclear factor- κ B*, qui stimule les voies pro-inflammatoires (Nichols, 2016). En effet, l'action anti-inflammatoire des psychédéliques sérotoninergiques serait si puissante qu'elle permettrait de supprimer l'asthme et autres symptômes allergiques chez la souris (Nau *et al.*, 2015).

L'ibogaïne dans l'addiction

L'ibogaïne de son côté a suscité beaucoup d'attention pour ses effets anti-addictifs. Chez le rongeur, elle diminue l'auto-administration d'éthanol à 24 h, tout en augmentant les transcrits du GDNF dans une région cérébrale incluant l'ATV (He *et al.*, 2005). Les auteurs ont par la suite montré que cet effet peut être mimé par l'infusion de GDNF dans l'ATV, et aboli par l'administration simultanée d'anticorps anti-GDNF dans l'ATV. En effet, l'ibogaïne favoriserait la production de GDNF dans des cellules de type dopaminergique, induisant un mécanisme de rétrocontrôle positif (He & Ron, 2006). Une étude récente a examiné plus en détail les effets de l'ibogaïne sur le BDNF, le GDNF, et le NGF, 3 h et 24 h après son administration intrapéritonéale (Marton *et al.*, 2019). Une dose élevée d'ibogaïne (induisant des effets anti-addictifs) augmente fortement les transcrits du GDNF dans l'ATV et dans la substance noire compacte (SNc) à 24 h, sans effet à 3 h. Les transcrits NGF et BDNF étaient, quant à eux fortement augmentés dans le CPF, le noyau accumbens (NAc), l'ATV, et la SNc 24 h post-administration, allant jusqu'à être multipliés par 400 pour le BDNF dans le NAc. Étonnamment, les modifications des niveaux protéiques étaient beaucoup plus modestes avec une augmentation du GDNF dans l'ATV seulement, et du pro-BDNF dans le NAc. Puisque le BDNF dans le NAc est connu pour favoriser l'addiction et que le pro-BDNF a des effets inverses à la protéine mature, ces observations restent cohérentes avec les théories actuelles sur le rôle du BDNF dans l'addiction. Paradoxalement, les transcrits de BDNF dans le CPF étaient réduits 3 h post-administration et multipliés par 100 à 24 h, sans effet sur la protéine BDNF. Ly *et al.* (2018), quant à eux, ont montré des effets synaptogéniques en l'absence de modification du BDNF. Ces résultats suggèrent l'implication du BDNF dans les effets de l'ibogaïne, mais sa pharmacologie (5-HT_{2A}, SERT, NMDA, et agoniste kappa-opioïde) complique les recherches visant à l'élucidation des mécanismes. En effet, les récepteurs 5-HT_{2A} semblent être mis en jeu puisque l'infusion intra-ATV de DMT induit des effets anti-addictifs similaires à ceux de l'ibogaïne (Vargas-Perez *et al.*, 2017) et les effets synaptogéniques de l'ibogaïne peuvent être bloqués par la kétansérine, un antagoniste 5-HT_{2A} (Ly *et al.*, 2018). Néanmoins, ses propriétés anti-addictives sont partiellement abolies par la co-administration de NMDA et d'un antagoniste kappa, suggérant aussi l'implication de ces deux récepteurs (Glick *et al.*, 1997).

3,4-méthylènedioxyméthamphétamine et neurotrophines

Les hallucinations induites par la MDMA sont légères et concernent moins de la moitié de ses usagers, mais son action agoniste (indirecte, *via* la sérotonine qu'elle libère) sur le récepteur 5-HT_{2A} lui vaut d'être classée comme psychédélique. En ce qui concerne ses intérêts thérapeutiques, la MDMA est principalement considérée pour sa capacité à potentialiser l'extinction de la peur chez des patients ESPT. Brièvement, les patients ESPT présentent une hypermnésie de leurs souvenirs traumatiques, et une capacité réduite à éteindre la peur qui est associée au souvenir traumatique. Il semblerait que l'aptitude de la MDMA à favoriser l'extinction soit médiée par la sérotonine et les récepteurs 5-HT_{2A}, car leur inhibition limite son efficacité (Young *et al.*, 2017). Les effets de cette drogue sur les neurotrophines ne sont pas clairement établis du fait de la variabilité des protocoles et des doses, d'autant plus que les fortes doses et/ou l'administration répétée sont neurotoxiques (Dunlap *et al.*, 2018).

La MDMA augmente les transcrits BDNF dans le CPF, le NAc et l'amygdale (Mouri *et al.*, 2017), et les niveaux de BDNF et NT-3 dans le CPF (Hemmerle *et al.*, 2012). L'augmentation du BDNF dans le CPF semble se prolonger jusqu'à 24 et 48 h (Martínez-Turrillas *et al.*, 2006). Dans le striatum, les niveaux de TrKB augmentent à 24 h (Hemmerle *et al.*, 2012), mais ceux du BDNF diminuent 2 à 3 jours post-administration (Edut *et al.*, 2014). L'hippocampe dans son ensemble ne présente pas de modifications du BDNF (Adori *et al.*, 2010) dans les 24 h, mais une analyse plus fine a mis en évidence des effets différents selon les sous-régions et le temps post-administration (Hemmerle *et al.*, 2012). Néanmoins, une diminution du BDNF dans l'hippocampe apparaît à 24 h (Soleimani Asl *et al.*, 2017) et se maintient jusqu'à 7 jours plus tard (Martínez-Turrillas *et al.*, 2006). Des diminutions de TrKB et NT-4 ont également été trouvées 24 h post-administration (Soleimani Asl *et al.*, 2017).

L'administration chronique (5 jours) de MDMA augmente les niveaux de NT-4 dans le cerveau (Hatami *et al.*, 2010). De plus, les consommateurs réguliers présentent une élévation de leur niveau sérique de BDNF, mais pas de NGF (Angelucci *et al.*, 2010). Des études chez le rat ont mis en évidence une augmentation du BDNF dans l'hippocampe après 4 jours d'administration, mais de manière surprenante celle-ci était associée à une diminution de la densité des épines dendritiques (Abad *et al.*, 2014). Un protocole d'administration chronique espacé avec un traitement par semaine a mis en évidence un effet similaire : une augmentation du BDNF hippocampique 3 mois après la fin du traitement, associée à une diminution de la densité neuronale dans la SNc (Abad *et al.*, 2016).

Ly *et al.* (2018) ont trouvé des effets synaptogéniques 5-HT_{2A}-dépendants à la MDMA qui semblent un peu moindres que ceux induits par la kétamine ou les psychédéliques sérotoninergiques. Ceci pourrait expliquer que les emplois thérapeutiques proposés pour la MDMA et les autres psychédéliques soient différents.

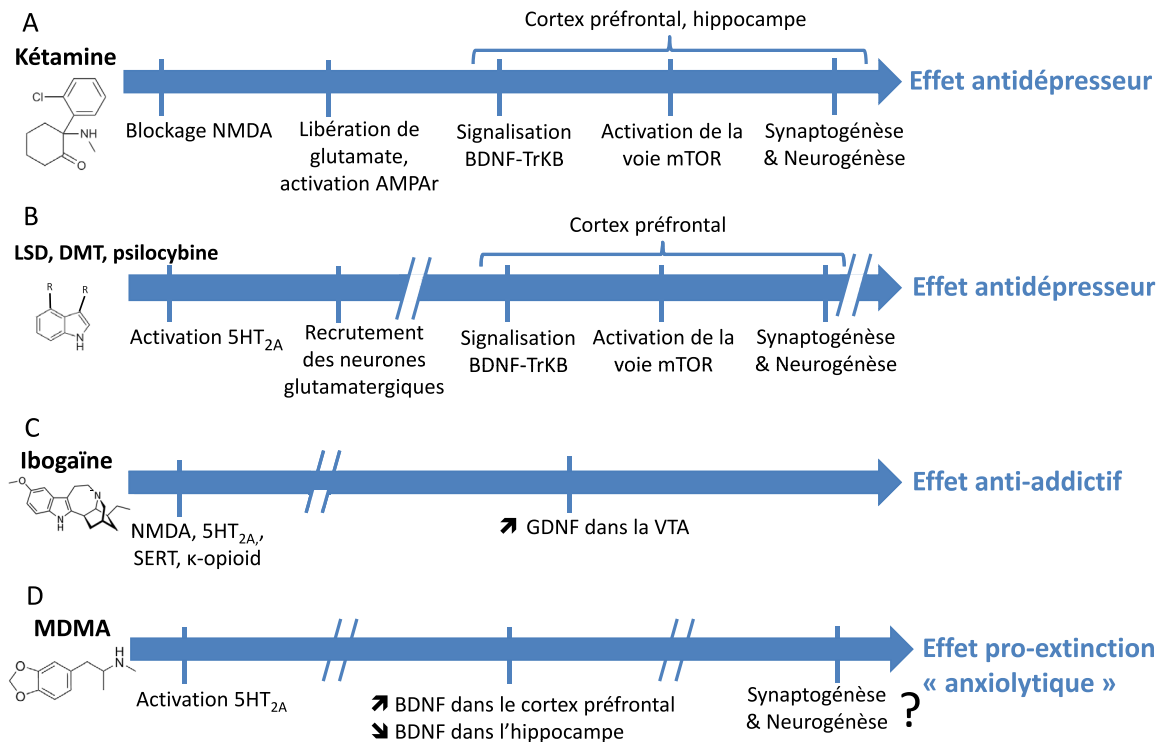


Figure 1. Mécanismes neurotrophiques des psychédéliques.

Conclusions et perspectives

Le premier constat d'importance, au vu de cette littérature, est que si les psychédéliques sérotoninergiques et la kétamine présentent des profils pharmacologiques très différents, les mécanismes cellulaires menant à leurs effets antidépresseurs sont très similaires. La stimulation des neurones glutamatergiques dans le CPF mène au recrutement de la signalisation BDNF-TrKB, qui induit de la synaptogénèse et la potentialisation à long terme dans le CPF par le biais de la voie mTOR (Fig. 1A et B).

Par contre, en ce qui concerne l'ibogaïne (Fig. 1C), ses effets anti-addictifs mettent en jeu un acteur très différent : le GDNF dans l'ATV, structure cérébrale plus impliquée dans la neurobiologie de l'addiction que de la dépression. Néanmoins, même si l'ibogaïne semble ne pas d'avoir d'effet sur les neurotrophines dans le CPF (Marton *et al.*, 2019), cette région est beaucoup étudiée dans l'addiction (Jadhav & Boutrel, 2018). Étant donné que l'ibogaïne affecte fortement les signalisations dopaminergique et sérotoninergique en lien avec l'addiction dans cette région (Benwell *et al.*, 1996), il serait surprenant qu'elle n'y ait aucun effet trophique. Ceci paraît d'autant plus plausible lorsqu'on met en parallèle l'efficacité thérapeutique que la kétamine et les psychédéliques sérotoninergiques ont montré dans l'addiction (Dakwar *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2014), et leurs effets synaptogéniques dans le CPF.

La MDMA de son côté présente un profil paradoxal (Fig. 1D). Ses effets pro-extinction dans l'ESPT semblent bien passer par le récepteur 5-HT_{2A} et la plasticité dans le

CPF, mais contrairement aux psychédéliques classiques, elle semble avoir des effets délétères sur la signalisation neurotrophique dans l'hippocampe. Ceci est associé à des effets disparates sur la plasticité. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus chez l'homme sont très encourageants (Mithoefer *et al.*, 2013). Au vu de la neurobiologie de l'ESPT, on pourrait envisager qu'un « renforcement » du CPF (impliqué dans l'extinction de la peur) associé à un « affaiblissement » de l'hippocampe (impliqué dans la rétention des souvenirs) permettrait de favoriser l'extinction de la peur tout en diminuant la force des souvenirs traumatiques contextuels.

Finalement, si les systèmes neurotrophiques sont clairement impliqués dans la diminution des symptômes dépressifs induite par les psychédéliques, il reste à élucider leur rôle pour l'addiction et l'ESPT. Par ailleurs, il faudrait déterminer le lien entre les effets subjectifs aigus induits par ces drogues et le soulagement thérapeutique à long terme. Si certaines lignes d'évidence suggèrent que les effets subjectifs sont corrélés à l'efficacité du traitement (Bogenschutz *et al.*, 2015; Carhart-Harris *et al.*, 2018), les comportements psychotomimétiques induits pourraient poser problème pour l'emploi plus large des psychédéliques et il serait intéressant de voir si les bienfaits peuvent être obtenus sans ces symptômes. Une autre inquiétude à prendre en compte est la toxicité potentielle de certains des psychédéliques (kétamine, MDMA, ibogaïne). Il doit être déterminé si cette toxicité existe aux doses et au long des protocoles employés, car elle pourrait constituer un frein considérable à leur utilisation thérapeutique.

Références

- Abad, S., Fole, A., Del Olmo, N., Pubill, D., Pallàs, M., Junyent, F., Camarasa, J., Camins, A., Escubedo, E. (2014). MDMA enhances hippocampal-dependent learning and memory under restrictive conditions, and modifies hippocampal spine density. *Psychopharmacology*, 231, 863-874.
- Abad, S., Camarasa, J., Pubill, D., Camins, A., Escubedo, E. (2016). Adaptive plasticity in the hippocampus of young mice intermittently exposed to MDMA could be the origin of memory deficits. *Mol Neurobiol*, 53, 7271-7283.
- Adori, C., Andó, R.D., Ferrington, L., Szekeres, M., Vas, S., Kelly, P.A.T., Hunyady, L., Bagdy, G. (2010). Elevated BDNF protein level in cortex but not in hippocampus of MDMA-treated Dark Agouti rats: a potential link to the long-term recovery of serotonergic axons. *Neurosci Lett*, 478, 56-60.
- Angelucci, F., Ricci, V., Martinotti, G., Palladino, I., Spalletta, G., Caltagirone, C., Bria, P. (2010). Ecstasy (MDMA)-addicted subjects show increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor, independently from a rise of drug-induced psychotic symptoms. *Addict Biol*, 15, 365-367.
- Autry, A.E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E.S., Los, M.F., Cheng, P., Kavalali, E.T., Monteggia, L.M. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475, 91-95.
- Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G., Tracy, D. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharmacol*, 4, 156-169.
- Becker, A., Grecksch, G., Schwegler, H., Roskoden, T. (2008). Expression of mRNA of neurotrophic factors and their receptors are significantly altered after subchronic ketamine treatment. *Med Chem Shariqah United Arab Emir*, 4, 256-263.
- Béique, J.-C., Imad, M., Mladenovic, L., Gingrich, J.A., Andrade, R. (2007). Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 9870-9875.
- Benwell, M.E., Holtom, P.E., Moran, R.J., Balfour, D.J. (1996). Neurochemical and behavioural interactions between ibogaine and nicotine in the rat. *Br J Pharmacol*, 117, 743-749.
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., Krystal, J.H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47, 351-354.
- Björkholm, C., Monteggia, L.M. (2016). BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72-79.
- Bogenschutz, M.P., Forchimes, A.A., Pommy, J.A., Wilcox, C. E., Barbosa, P.C.R., Strassman, R.J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*, 29, 289-299.
- Caffino, L., Di Chio, M., Giannotti, G., Venniro, M., Mutti, A., Padovani, L., Cheung, D., Fumagalli, G.F., Yew, D.T., Fumagalli, F., Yew DT, Chiamulera C. (2016). The modulation of BDNF expression and signalling dissects the antidepressant from the reinforcing properties of ketamine: effects of single infusion vs. chronic self-administration in rats. *Pharmacol Res*, 104, 22-30.
- Carhart-Harris, R.L., Bolstridge, M., Day, C.M.J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D.E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard J.A., Forbes B., Feilding A., Taylor D., Curran H.V., Nutt D.J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235, 399-408.
- Castrén, E. (2014). Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handb Exp Pharmacol*, 220, 461-479.
- Chaki, S. (2017). Beyond ketamine: new approaches to the development of safer antidepressants. *Curr Neuropharmacol*, 15, 963-976.
- Cui, W., Ning, Y., Hong, W., Wang, J., Liu, Z., Li, M.D. (2018). Crosstalk between inflammation and glutamate system in depression: signaling pathway and molecular biomarkers for ketamine's antidepressant. *Effect Mol Neurobiol*, 56, 3484-3500.
- Dakwar, E., Levin, F., Foltin, R.W., Nunes, E.V., Hart, C.L. (2014). The effects of subanesthetic ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers. *Biol Psychiatry*, 76, 40-46.
- Dakwar, E., Hart, C.L., Levin, F.R., Nunes, E.V., Foltin, R.W. (2017). Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Mol Psychiatry*, 22, 76-81.
- Duman, R.S., Li, N. (2012). A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367, 2475-2484.
- Duncan, W.C., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Selter, J., Riedner, B.A., Hejazi, N.S., Yuan, P., Brutsche, N., Manji, H.K., Tononi, G., Zarate C.A. (2013). Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16, 301-311.
- Dunlap, L.E., Andrews, A.M., Olson, D.E. (2018). Dark classics in chemical neuroscience: 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chem Neurosci*, 9, 2408-2427.
- Edut, S., Rubovitch, V., Rehavi, M., Schreiber, S., Pick, C.G. (2014). A study on the mechanism by which MDMA protects against dopaminergic dysfunction after minimal traumatic brain injury (mTBI) in mice. *J Mol Neurosci*, 54, 684-697.
- Feder, A., Parides, M.K., Murrough, J.W., Perez, A.M., Morgan, J.E., Saxena, S., Kirkwood, K., Aan Het Rot, M., Lapidus, K. A.B., Wan, L.-B., Iosifescu, D.V., Charney, D.S. (2014). Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71, 681-688.
- Garcia, L.S.B., Comim, C.M., Valvassori, S.S., Réus, G.Z., Barbosa, L.M., Andreatza, A.C., Stertz, L., Fries, G.R., Gavioli, E.C., Kapczinski, F., Quevedo J. (2008). Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 140-144.
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R.R., Johnson, M.W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev*, 7, 157-164.
- Gewirtz, J.C., Chen, A.C., Terwilliger, R., Duman, R.C., Marek, G.J. (2002). Modulation of DOI-induced increases in cortical BDNF expression by group II mGlu receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 73, 317-326.
- Gibon, J., Barker, P.A. (2017). Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain. *Neuroscientist*, 23, 587-604.
- Glick, S.D., Maisonneuve, I.M., Pearl, S.M. (1997). Evidence for roles of kappa-opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine. *Brain Res*, 749, 340-343.
- Grob, C.S., Danforth, A.L., Chopra, G.S., Hagerty, M., McKay, C.R., Halberstadt, A.L., Greer, G.R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 71-78.
- Haile, C.N., Murrough, J.W., Iosifescu, D.V., Chang, L.C., Al Jurdi, R.K., Foulkes, A., Iqbal, S., Mahoney, J.J., De La Garza, R., Charney, D.S., Newton T.F., Mathew S.J. (2014). Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17, 331-336.

- Hao, R., Qi, Y., Hou, D.-N., Ji, Y.-Y., Zheng, C.-Y., Li, C.-Y., Yung, W.-H., Lu, B., Huang, Y. (2017). BDNF val66met polymorphism impairs hippocampal long-term depression by down-regulation of 5-HT₃ receptors. *Front Cell Neurosci*, 11, 306-327.
- Hatami, H., Hossainpour-Faizi, M.A., Azarfarin, M., Azarfam, P. (2010). Chronic ecstasy use increases neurotrophin-4 gene expression and protein levels in the rat brain. *Pharmacol Rep PR*, 62, 998-1004.
- He, D.-Y., Ron, D. (2006). Autoregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor expression: implications for the long-lasting actions of the anti-addiction drug, Ibogaine. *FASEB J*, 20, 2420-2422.
- He, D.-Y., McGough, N.N.H., Ravindranathan, A., Jeanblanc, J., Logrip, M.L., Phamluong, K., Janak, P.H., Ron, D. (2005). Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci*, 25, 619-628.
- Hemmerle, A.M., Dickerson, J.W., Herring, N.R., Schaefer, T.L., Vorhees, C.V., Williams, M.T., Seroogy, K.B. (2012). (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") treatment modulates expression of neurotrophins and their receptors in multiple regions of adult rat brain. *J Comp Neurol*, 520, 2459-2474.
- Jadhav, K.S., Boutrel, B. (2018). Prefrontal cortex development and emergence of self-regulatory competence: the two cardinal features of adolescence disrupted in context of alcohol abuse. *Eur J Neurosci*, doi: [10.1111/ejn.14316](https://doi.org/10.1111/ejn.14316). [Epub ahead of print].
- Jha, S., Rajendran, R., Fernandes, K.A., Vaidya, V.A. (2008). 5-HT_{2A/2C} receptor blockade regulates progenitor cell proliferation in the adult rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 441, 210-214.
- Johnson, M.W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M.P., Griffiths, R.R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*, 28, 983-992.
- Kashyap, M.P., Roberts, C., Waseem, M., Tyagi, P. (2018). Drug targets in neurotrophin signaling in the central and peripheral nervous system. *Mol Neurobiol*, 55, 6939-6955.
- Ke, X., Ding, Y., Xu, K., He, H., Zhang, M., Wang, D., Deng, X., Zhang, X., Zhou, C., Liu, Y., Ning Y., Fan N. (2014). Serum brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor decreased in chronic ketamine abusers. *Drug Alcohol Depend*, 142, 290-294.
- Klein, A.B., Santini, M.A., Aznar, S., Knudsen, G.M., Rios, M. (2010). Changes in 5-HT_{2A}-mediated behavior and 5-HT_{2A}- and 5-HT_{1A} receptor binding and expression in conditional brain-derived neurotrophic factor knock-out mice. *Neuroscience*, 169, 1007-1016.
- Krupitsky, E., Burakov, A., Romanova, T., Dunaevsky, I., Strassman, R., Grinenko, A. (2002). Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat*, 23, 273-283.
- Krupitsky, E.M., Burakov, A.M., Dunaevsky, I.V., Romanova, T. N., Slavina, T.Y., Grinenko, A.Y. (2007). Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs*, 39, 13-19.
- Krystal, J.H., Sanacora, G., Duman, R.S. (2013). Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry*, 73, 1133-1141.
- Laje, G., Lally, N., Mathews, D., Brutsche, N., Chemerinski, A., Akula, N., Kelmendi, B., Simen, A., McMahon, F.J., Sanacora, G., Zarate C. Jr. (2012). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 72, e27-e28.
- Lepack, A.E., Fuchikami, M., Dwyer, J.M., Banasr, M., Duman, R.S. (2014). BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18(1), doi: [10.1093/ijnp/pyu033](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu033).
- Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Li, X.-Y., Aghajanian, G., Duman, R.S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329, 959-964.
- Lin, L.F., Doherty, D.H., Lile, J.D., Bektesh, S., Collins, F. (1993). GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, 260, 1130-1132.
- Liu, R.-J., Lee, F.S., Li, X.-Y., Bambico, F., Duman, R.S., Aghajanian, G.K. (2012). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 71, 996-1005.
- Ly, C., Greb, A.C., Cameron, L.P., Wong, J.M., Barragan, E.V., Wilson, P.C., Burbach, K.F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M.R., Duim W.C., Dennis M.Y., McAllister A.K., Ori-McKenney K.M., Gray J.A, Olson D.E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*, 23, 3170-3182.
- Machado-Vieira, R., Yuan, P., Brutsche, N., DiazGranados, N., Luckenbaugh, D., Manji, H.K., Zarate, C.A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *J Clin Psychiatry*, 70, 1662-1666.
- Marinova, Z., Walitza, S., Grünblatt, E. (2017). The hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine hydrochloride activates neurotrophin receptors in a neuronal cell line and promotes neurites extension. *J Neural Transm*, 124, 749-759.
- Martínez-Turrillas, R., Moyano, S., Del Río, J., Frechilla, D. (2006). Differential effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on BDNF mRNA expression in rat frontal cortex and hippocampus. *Neurosci Lett*, 402, 126-130.
- Marton, S., González, B., Rodríguez-Bottero, S., Miquel, E., Martínez-Palma, L., Pazos, M., Prieto, J.P., Rodríguez, P., Sames, D., Seoane, G., Scorza C, Cassina P., Carrera I. (2019). Ibogaine administration modifies GDNF and BDNF expression in brain regions involved in mesocorticolimbic and nigral dopaminergic circuits. *Front Pharmacol*, 10, 193. doi: [10.3389](https://doi.org/10.3389).
- Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L., Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol*, 25, 439-452.
- Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L., Martin, S.F., Yazar-Klosinski, B., Michel, Y., Brewerton, T. D., Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*, 27, 28-39.
- Mouri, A., Noda, Y., Niwa, M., Matsumoto, Y., Mamiya, T., Nitta, A., Yamada, K., Furukawa, S., Iwamura, T., Nabeshima, T. (2017). The involvement of brain-derived neurotrophic factor in 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced place preference and behavioral sensitization. *Behav Brain Res*, 329, 157-165.
- Murrough, J.W., Perez, A.M., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M.K., aan het Rot, M., Collins, K.A., Mathew, S.J., Charney, D.S., Iosifescu, D.V. (2013). Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 74, 250-256.

- Nau, F., Miller, J., Saravia, J., Ahlert, T., Yu, B., Happel, K.I., Cormier, S.A., Nichols, C.D. (2015). Serotonin 5-HT₂ receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 308, L191-L198.
- Nichols, D.E. (2016). Psychedelics. *Pharmacol Rev*, 68, 264-355.
- Park, H., Poo, M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*, 14, 7-23.
- Rantamäki, T. (2019). TrkB neurotrophin receptor at the core of antidepressant effects, but how? *Cell Tissue Res*, doi: [10.1007/s00441-018-02985-6](https://doi.org/10.1007/s00441-018-02985-6). [Epub ahead of print].
- Rasmussen, K.G., Lineberry, T.W., Galardy, C.W., Kung, S., Lapid, M.I., Palmer, B.A., Ritter, M.J., Schak, K.M., Sola, C.L., Hanson, A.J., Frye M.A. (2013). Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol*, 27, 444-450.
- Ricci, V., Martinotti, G., Gelfo, F., Tonioni, F., Caltagirone, C., Brià, P., Angelucci, F. (2011). Chronic ketamine use increases serum levels of brain-derived neurotrophic factor. *Psychopharmacology (Berl.)*, 215, 143-148.
- Robertson, O.D., Coronado, N.G., Sethi, R., Berk, M., Dodd, S. (2019). Putative neuroprotective pharmacotherapies to target the staged progression of mental illness. *Early Interv Psychiatry*, doi: [10.1111/eip.12775](https://doi.org/10.1111/eip.12775). [Epub ahead of print].
- Rybakowski, J.K., Permoda-Osip, A., Skibinska, M., Adamski, R., Bartkowska-Sniatkowska, A. (2013). Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved? *Hum Psychopharmacol*, 28, 87-90.
- Sanacora, G., Frye, M.A., McDonald, W., Mathew, S.J., Turner, M.S., Schatzberg, A.F., Summergrad, P., Nemeroff, C.B., American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. (2017). A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*, 74, 399-405.
- Singh, J.B., Fedgchin, M., Daly, E.J., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P., Pinter, C., Murrrough, J.W., Sanacora, G., Shelton, R.C., Kurian B., Winokur A., Fava M., Manji H., Drevets WC., Van Nueten L. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 173, 816-826.
- Skaper, S.D. (2018). Neurotrophic factors: an overview. *Methods Mol Biol*, 1727, 1-17.
- Soleimani Asl, S., Hesam Shariati, M.B., Medizadeh, M., Ahmadpanah, M., Sohrabi, M. (2017). The effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on expression of neurotrophic factors in hippocampus of male rats. *Med J Islam Repub Iran*, 31, 60-71.
- Strasburger, S.E., Bhimani, P.M., Kaabe, J.H., Krysiak, J.T., Nanchanatt, D.L., Nguyen, T.N., Pough, K.A., Prince, T.A., Ramsey, N.S., Savsani, K.H., Scandlen L., Cavaretta M.J., Raffa R.B. (2017). What is the mechanism of ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *J Clin Pharm Ther*, 42, 147-154.
- Vaidya, V.A., Marek, G.J., Aghajanian, G.K., Duman, R.S. (1997). 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci*, 17, 2785-2795.
- Vargas-Perez, H., Grieder, T.E., Ting-A-Kee, R., Maal-Bared, G., Chwalek, M., van der Kooy, D. (2017). A single administration of the hallucinogen, 4-acetoxy-dimethyltryptamine, prevents the shift to a drug-dependent state and the expression of withdrawal aversions in rodents. *Eur J Neurosci*, 45, 1410-1417.
- Wilkinson, S.T., Ballard, E.D., Bloch, M.H., Mathew, S.J., Murrrough, J.W., Feder, A., Sos, P., Wang, G., Zarate, C.A., Sanacora, G. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 175, 150-158.
- Young, M.B., Norrholm, S.D., Khoury, L.M., Jovanovic, T., Rauch, S.A.M., Reiff, C.M., Dunlop, B.W., Rothbaum, B.O., Howell, L.L. (2017). Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Psychopharmacology (Berl.)*, 234, 2883-2895.

Citation de l'article : Corne, R. et Mongeau, R. (2019). Utilisation des psychédéliques en psychiatrie: lien avec les neurotrophines. *Biologie Aujourd'hui*, **213**, 121-129