

An analog of psychedelics restores functional neural circuits disrupted by unpredictable stress

Ju Lu, Lu Chen & Yi Zuo

Molecular Psychiatry, 26, pages 6237–6252 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01159-1>

Introduction:

Souvent imprévisible, physique ou mental, le stress fait partie de notre quotidien. Physiologiquement, il va entraîner des adaptations de l'organisme et du comportement permettant ainsi de maintenir un équilibre ; c'est l'homéostasie. Cependant le stress prolongé pourrait saturer les capacités d'adaptations causant un surmenage allostatique, de même qu'une prédisposition à des maladies, et plus particulièrement à des maladies mentales.

Les effets divers et variés du stress soulève un défi considérable dans la recherche de thérapies efficaces.

Récemment il a été montré qu'une nouvelle molécule, le tabernanthalog ou TBG, potentiellement non addictive et antidépressive, n'induisait pas d'effets hallucinogènes chez les rongeurs, contrairement à d'autres psychédéliques.

Problématique :

Les effets du TBG sur le cerveau après une période de stress et les mécanismes sous-jacents restent inconnus.

C'est pourquoi dans cette étude les chercheurs s'intéressent à l'action du TBG sur le cerveau stressé.

Résultats :

Dans un premier temps, les chercheurs ont voulu mettre en évidence la capacité qu'à le TBG de restaurer les déficits comportementaux induit par le stress chez les souris. Pour cela, ils ont réalisés trois test (EPM, discrimination par choix forcé, WTD) sur des souris soumises à du stress (UMS) avec ou sans injection péritonéale de TBG. Les résultats suggèrent que l'anxiété induirait une baisse de la flexibilité cognitive qui serait restauré par une injection de TBG.

Ensuite, ils se sont penchés sur l'action du stress et du TBG sur les épines dendritiques au niveau du cortex. Ils ont observé que le stress allait entraîner une élimination plus importante d'épines dendritiques, tandis que l'administration de TBG favorisait la formation d'épines et restaurait celles éliminées après une période de stress (UMS).

Puis les chercheurs se sont tournés vers le fonctionnement du circuit neuronal en observant l'activité des neurones dans une région du cortex somatosensoriel, au repos et lors de whisking. Ils ont pu noter que le stress augmentait l'activité basale de ces neurones et que la modulation de l'activité par les whisking était réduite. Cependant l'administration de TBG va contrer les effets du stress en diminuant l'activité neuronale globale et en favorisant une meilleure modulation entre l'information sensorielle (whisking) et l'activité de ces neurones.

Par la suite, ils ont cherché comment le stress et le TBG agissaient sur l'activité intrinsèque des interneurones exprimant la parvalbumine (PVs+IN). Pour cela, l'équipe de recherche a réalisé un patch clamp. Les résultats de ce test ont démontré que l'UMS augmente le potentiel de repos, diminue la résistance d'entrée et diminue la quantité de potentiels d'action, tandis que le TBG restaure les trois paramètres et diminue la rhéobase. De plus, on note que le TBG augmente l'excitabilité intrinsèque des PVs+IN.

Enfin, on évalue l'effet du TBG sur les activités neuronales pendant que l'animal effectue des tâches sensorielles. Pour cela, les chercheurs ont réalisé un test de discrimination des textures médié par les moustaches. Ce test a révélé que ni le stress (UMS) ni le traitement TBG post-stress n'altèrent le temps d'interaction total. Cependant, le stress est lié à la discrimination de texture et le TBG rétablit la discrimination de textures. En effet, le TBG restaure la population neuronale avec une réponse spécifique à la nouvelle texture perdue dans le cerveau stressé.

Conclusion et discussion :

Les résultats mettent en évidence le potentiel de l'utilisation d'analogues de psychédéliques pour traiter les troubles cérébraux liés au stress. Des essais cliniques humains suggèrent que les psychédéliques classiques tels que le LSD et la psilocybine peuvent avoir des effets thérapeutiques de longue durée alors que les données obtenues ici, montrent que le TBG favorise la formation rapide d'épines et augmente légèrement leur taux de survie, ce qui conduit à la consolidation d'un plus grand nombre d'épines nouvellement formées dans le réseau neuronal. L'implication fonctionnelle de tels effets reste à élucider. Avec la possibilité d'être développée en médicaments à emporter pour faciliter l'accès des patients, cette nouvelle classe de composés favorisant la neuroplasticité possède des avantages significatifs par rapport aux psychédéliques classiques.