



Influence du contexte d'administration sur les effets pharmacologiques des psychédéliques diméthyltryptamine (DMT) et 5-méthoxy-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT)

Romain Hacquet

► To cite this version:

Romain Hacquet. Influence du contexte d'administration sur les effets pharmacologiques des psychédéliques diméthyltryptamine (DMT) et 5-méthoxy-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT). Psychiatrie et santé mentale. Université de Toulouse, 2025. Français. <NNT : 2025TLSES058>. <tel-05233967>

HAL Id: tel-05233967

<https://theses.hal.science/tel-05233967v1>

Submitted on 1 Sep 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Doctorat de l'Université de Toulouse

Influence du contexte d'administration sur les effets
pharmacologiques des psychédéliques diméthyltryptamine
(DMT) et 5-méthoxy-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT)

Thèse présentée et soutenue, le 7 avril 2025 par

Romain HACQUET

École doctorale

BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies

Spécialité

Pharmacologie

Unité de recherche

CRCA - Centre de Recherches sur la Cognition Animale

Thèse dirigée par

Bruno GUIARD et Anne ROUSSIN

Composition du jury

M. Philippe DE DEURWAERDÈRE, Président, Université de Bordeaux

M. Denis DAVID, Rapporteur, Université Paris-Saclay

M. Philippe MARIN, Rapporteur, CNRS Occitanie Est

Mme Sophie GAUTIER, Rapporteur, Université de Lille

Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE, Examinatrice, Université de Toulouse

M. Bruno GUIARD, Directeur de thèse, Université de Toulouse

Mme Anne ROUSSIN, Co-directrice de thèse, Université de Toulouse

Résumé en français

Le concept de *set and setting* désigne les variables extra-pharmacologiques influençant l'expérience psychédélique. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer, avec une approche translationnelle, si le contexte d'administration (*setting*) pouvait jouer un rôle dans les effets pharmacologiques, recherchés et indésirables, des substances psychédéliques DMT et 5-MeO-DMT. À la faible dose de 0,5 mg/kg, la 5-MeO-DMT induit un effet de type antidépresseur 24 heures après administration par voie intrapéritonéale, tant chez des souris naïves que dans un modèle murin de dépression induit par une exposition prolongée à la corticostérone. Après validation de contextes agréables et aversifs chez la souris, ces effets se sont révélés modulés par le *setting*. Alors qu'un environnement positif amplifie l'effet de type antidépresseur, un environnement négatif l'annule, laissant place à des effets de type anxiogènes. Des analyses préliminaires portant sur la DMT ont révélé des résultats comparables, suggérant que l'influence du contexte d'administration pourrait s'étendre à l'ensemble des psychédéliques. Des analyses immunohistochimiques, effectuées dans des régions cérébrales impliquées dans le trouble dépressif et la régulation des émotions ont mis en évidence une augmentation des marqueurs de neuroplasticité en *setting* positif. Une diminution de la proportion des *perineuronal nets* (PNNs) entourant les neurones à parvalbumine dans la région CA1 de l'hippocampe a été corrélée à l'effet de type antidépresseur. De plus, le marquage PSD-95, utilisé comme un index de densité des synapses glutamatergiques, a été augmenté dans le cortex cingulaire (Cg2) en *setting* positif, confirmant une plasticité synaptique accrue.

Chez l'Homme, une revue systématique de la littérature, basée sur la méthodologie PRISMA, a analysé les événements indésirables associés à l'ayahuasca, la DMT et la 5-MeO-DMT dans des contextes non supervisés, supervisés non cliniques et cliniques. Parmi les 62 études incluses, 8053 événements indésirables ont été reportés chez 15745 patients. Ces événements étaient majoritairement non graves et transitoires, affectant les sphères cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques. Une plus faible proportion d'événements indésirables graves a été observée lors de l'administration de ces substances en contexte clinique et s'explique en partie par l'exclusion des patients à risque. Parmi les événements indésirables non graves, une anxiété transitoire est retrouvée y compris dans les contextes cliniques pour lesquels les *settings* décrits présentent une grande variabilité.

Ces travaux mettent en évidence le rôle du *setting* dans la modulation des effets pharmacologiques de la DMT et de la 5-MeO-DMT, tant pour leurs effets recherchés qu'indésirables. Ils soulignent la nécessité d'optimiser les conditions de leur administration dans la perspective de leur utilisation en thérapeutique.

Résumé en anglais

The concept of set and setting refers to the extrapharmacological variables influencing the psychedelic experience. The primary objective of this study was to evaluate, using a translational approach, whether the administration context (setting) could influence the pharmacological effects, both desired and adverse, of the psychedelic substances DMT and 5-MeO-DMT.

At the low dose of 0.5 mg/kg, 5-MeO-DMT induced an antidepressant-like effect 24 hours after intraperitoneal administration, both in naïve mice and in a mouse model of depression induced by prolonged exposure to corticosterone. After validating pleasant and aversive settings in mice, these effects were found to be modulated by the setting. While a positive environment amplified the antidepressant-like effect, a negative environment hindered it, leading to anxiogenic-like effects. Preliminary analyses of DMT revealed similar results, suggesting that the influence of the setting may extend to all psychedelics. Immunohistochemical analyses conducted in brain regions implicated in depressive disorders and emotion regulation demonstrated an increase in neuroplasticity markers in a positive setting. A reduction in the proportion of perineuronal nets (PNNs) surrounding parvalbumin-expressing neurons in the CA1 region of the hippocampus correlated with the antidepressant-like effect. Additionally, PSD-95 labeling, used as an index of glutamatergic synapse density, increased in the cingulate cortex (Cg2) in the positive setting, confirming enhanced synaptic plasticity.

In humans, a systematic review of the literature, based on the PRISMA methodology, analyzed adverse events associated with ayahuasca, DMT, and 5-MeO-DMT in unsupervised, non-clinical supervised, and clinical settings. Among the 62 included studies, 8,053 adverse events were reported in 15,745 participants. These events were predominantly non-serious and transient, affecting cardiovascular, neurological, and psychiatric domains. A lower proportion of serious adverse events was observed during the administration in clinical contexts, partially explained by the exclusion of high-risk participants. Among the non-serious adverse events, transient anxiety was reported even in clinical settings, where the described settings were highly variable.

These findings highlight the role of setting in modulating the pharmacological effects of DMT and 5-MeO-DMT, both for their desired and adverse events. They underline the need to optimize the conditions of their administration with a view to their use in therapeutics.

Table des matières

I. Introduction	12
A. Dépression et psychédéliques	15
1. Généralités dépression	15
a) Épidémiologie de la dépression.....	15
b) Diagnostic de la dépression.....	16
c) Mécanismes physiopathologiques de la dépression	17
d) Traitements antidépresseurs	23
2. Nécessité de nouvelles approches : psychédéliques	28
a) Généralités psychédéliques	28
- Classification :.....	28
- Brève histoire des usages des psychédéliques :	29
- Esquisse de la phénoménologie des expériences psychédéliques :.....	31
b) Pharmacocinétique des psychédéliques	34
c) Mécanismes d'action neuropharmacologiques des psychédéliques.....	39
- Pharmacodynamie :.....	39
- Neuroplasticité :	45
d) Études de neuro-imagerie.....	50
3. Essais cliniques sur les psychédéliques	57
a) Épisode dépressif caractérisé.....	57
b) Troubles anxio-dépressifs liés à la fin de vie	59
B. <i>Set and setting</i>	60
1. Définition et historique du concept	60
2. Influence du <i>set and setting</i>	62
a) Effets psychotropes subjectifs	62
b) Effets thérapeutiques	63
c) Effets indésirables	65
3. <i>Set and setting</i> en clinique.....	67
C. Similarités et différences pharmacologiques entre la DMT et la 5-MeO-DMT..	68
1. Chez l'Homme.....	68
2. Chez l'animal.....	70
3. Propriétés in vivo.....	71
a) DMT endogène:.....	71
b) Impacts physiologiques de la DMT et de la 5-MeO-DMT	72
- Fonction cardiovasculaire :	72

- Réponse inflammatoire	73
- Régulation thermique :	74
- Régulation hormonale :	75
c) Électrophysiologie et neurochimie	75
d) Neuroplasticité et neurogenèse	77
e) Évaluations comportementales	80
- Locomotion et exploration :	80
- Head Twitch Response.....	81
- Effets de type antidépresseurs :	83
- Effets anxiogènes et anxiolytiques :	84
II. RESULTATS	86
A. Objectifs.....	87
B. Études précliniques menées avec la 5-MeO-DMT et la DMT	89
1. Introduction	89
2. Résumé en français	91
3. Article	92
4. Conclusion	130
5. Expériences complémentaires chez l'animal.....	131
a) Immunohistochimie PSD-95	131
b) Tests comportementaux avec la DMT	135
- Conclusion des résultats obtenus avec la DMT	137
C. Revue de la littérature	139
1. Introduction	139
2. Résumé en français	141
3. Article	142
4. Conclusion de la revue systématique de la littérature	191
III. Discussion.....	193
A. Mécanismes d'action	194
B. Neuroplasticité	195
C. Relation structure affinité	197
D. Évènements indésirables.....	200
E. Optimisation du <i>set & setting</i>	201
IV. Bibliographie	204

Liste des illustrations

Figure 1 : Symptômes du trouble dépressif caractérisé.....	17
Figure 2 : Étiologie multifactorielle de la dépression.	22
Figure 3 : Mécanismes d'action pharmacologiques simplifiés des principaux médicaments antidépresseurs	25
Figure 4 Substances psychédéliques	29
Figure 5: Relations dose-réponse des effets subjectifs de la psilocybine mesurés selon l'échelle d'évaluation des états modifiés de conscience à 11 facteurs (11-ASC).	34
Figure 6 Biotransformation de la 5-MeO-DMT	38
Figure 7 Activité de la DMT et 5-MeO-DMT sur les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A ..	44
Figure 8 Modèle du mécanisme d'action des psychédéliques.	46
Figure 9 Chronologie des changements dans la neuroplasticité après un traitement par une dose unique de psychédéliques.....	49
Figure 10 Effet du LSD sur la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (RSFC) du cortex visuel primaire (V1)	51
Figure 11 Connectome montrant les différences de connectivité sous LSD par rapport au placebo.....	53
Figure 12 Régions cérébrales du Réseau Mode par Défaut	54
Figure 13 Différents niveau d'action des psychédéliques	56
Figure 14 Corrélations entre l'expérience musicale, le score de dépression et les effets psychotropes.....	65
Figure 15 Effet de la 5-MeO-DMT sur la densité et la taille des épines dendritiques dans le cortex médial frontal de la souris	79
Figure 16 Head Twitch Response (HTR) induit par la 5-MeO-DMT et effet du prétraitement par des antagonistes des récepteurs 5HT-1A et 5HT-2A chez la souris.....	83
Figure 17 Structures de la 5-MeO-DMT et de certains analogues apparentés.....	199

Liste des tableaux

Tableau 1: Paramètres pharmacocinétiques des psychédéliques classiques (chez l'Homme)	36
Tableau 2 : Affinités (K_i), puissances d'effet (EC_{50}) et efficacité (% E_{max}) respectives des psychédéliques classiques	41
Tableau 3 : Affinités de la DMT et de la 5-MeO-DMT pour différentes cibles	42

Liste des abréviations

AADC : Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase ; Décarboxylase des acides aminés aromatiques
ACTH : Adrenocorticotrophic Hormone ; Hormone corticotrope
ADN : Acide désoxyribonucléique ; DNA (Deoxyribonucleic Acid)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid ; Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
AUC : Area Under the Curve ; Aire sous la courbe
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDI : Beck Depression Inventory ; Inventaire de la dépression de Beck
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor ; Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BOLD : Blood-Oxygen-Level Dependent ; Signal dépendant du niveau d'oxygénation sanguine
CA1 : Cornu Ammonis 1 ; Corne d'Ammon 1 (région de l'hippocampe)
CA2 : Cornu Ammonis 2 ; Corne d'Ammon 2 (région de l'hippocampe)
CA3 : Cornu Ammonis 3 ; Corne d'Ammon 3 (région de l'hippocampe)
CBF : Cerebral Blood Flow ; Flux sanguin cérébral
CDM : Chronic Despair Model ; Modèle de désespoir chronique
CEQ : Challenging Experience Questionnaire ; Questionnaire sur les expériences difficiles
Cg2 : Cingulate Cortex Area 2 ; Zone 2 du cortex cingulaire
CIM-11 : Classification Internationale des Maladies 11e révision
CRF : Corticotropin-Releasing Factor ; Facteur de libération de la corticotropine
CRH : Corticotropin-Releasing Hormone ; Hormone de libération de la corticotropine
CRP : C-Reactive Protein ; Protéine C-réactive
CSTC : Cortico-Striato-Thalamo-Cortical ; Circuit cortico-striato-thalamo-cortical
DAG : Diacylglycerol ; Diacylglycérol
DAT : Dopamine Transporter ; Transporteur de la dopamine
DiPT : N,N-Diisopropyltryptamine
DMT : N,N-Dimethyltryptamine ; N,N-Diméthyltryptamine
DOM : 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamine
DOI : 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition ; Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e édition
E_{max} : Effet maximal
EC₅₀ : Concentration efficace à 50 %
EDC : Épisode Dépressif Caractérisé
EI : Événements indésirables
EPM : Elevated Plus Maze ; Labyrinthe en croix surélevé
FST : Forced Swim Test ; Test de nage forcée
GABA : Gamma-Aminobutyric Acid ; Acide γ -aminobutyrique
GC : Glucocorticoids ; Glucocorticoïdes
GH : Growth Hormone ; Hormone de croissance
H1 : Récepteur H1 de l'histamine
HAS : Haute Autorité de Santé
HPA : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis ; Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HTR : Head-Twitch Response ; Réponse de secousses de la tête

5-HT : 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) ; Sérotonine
5-HIAA : 5-Hydroxyindoleacetic Acid ; Acide 5-hydroxyindoleacétique
5-HO-DMT : 5-Hydroxy-dimethyltryptamine ; Bufoténine
IAA : Indole-3-Acetic Acid ; Acide indole-3-acétique
IEG : Immediate Early Genes ; Gènes précoces immédiats
IL : Infralimbique
IL-1 : Interleukine-1
IL-6 : Interleukine-6
IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase ; MAOI (Monoamine Oxidase Inhibitors)
INMT : Indolethylamine N-Methyltransferase
IP3 : Inositol Triphosphate
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
ISRN : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
Ki : Constante d'inhibition
KO : Knockout
LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique
LSA : Amide de l'acide lysergique
MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; Échelle de dépression de Montgomery et Åsberg
MAO : Monoamine Oxidase ; Monoamine oxydase
MEQ-30 : Mystical Experience Questionnaire (30 items) ; Questionnaire sur l'expérience mystique
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities ; Dictionnaire médical pour les activités réglementées
mPFC : Medial Prefrontal Cortex ; Cortex préfrontal médian
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin ; Cible de la rapamycine chez les mammifères
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
NMT : N-Methyltryptamine
OF : Open Field ; Champ ouvert
OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; WHO (World Health Organization)
p-GluA1 : Phosphorylated Glutamate Receptor 1 ; Récepteur au glutamate 1 phosphorylé
PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase ; Phosphoinositide 3-kinase
PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; Phosphatidylinositol biphosphate
PLC : Phospholipase C
PNN : Perineuronal Nets ; Filets périneuronaux
PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PrL : Prelimbic ; Cortex prélimbique
PSD-95 : Postsynaptic Density Protein 95
QIDS : Quick Inventory of Depressive Symptomatology ; Inventaire rapide de la symptomatologie dépressive
RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G
REBUS : Relaxed Beliefs Under Psychedelics
RSFC : Resting-State Functional Connectivity ; Connectivité fonctionnelle à l'état de repos
SERT : Serotonin Transporter ; Transporteur de la sérotonine
SOC : System Organ Class ; Classification des systèmes d'organes
SQAE : Setting Questionnaire for the Ayahuasca Experience

TCA : Tricyclic Antidepressants ; Antidépresseurs tricycliques

TAAR : Trace Amine-Associated Receptor

TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha ; Facteur de nécrose tumorale alpha

TST : Tail Suspension Test ; Test de suspension par la queue

WT : Wild Type ; Type sauvage

I. Introduction

Les troubles dépressifs constituent un enjeu majeur de santé publique, altérant la qualité de vie, augmentant le risque de mortalité et représentant des coûts importants. Les traitements antidépresseurs actuels présentent une efficacité limitée, ils nécessitent un délai d'action de plusieurs semaines, et environ un tiers des patients sont résistants au traitement. Ce constat souligne la nécessité d'orienter la recherche vers de nouvelles pistes thérapeutiques relevant d'un mécanisme d'action différent.

Depuis quelques années, les substances psychédéliques, telles que le LSD, la psilocybine et la DMT, suscitent un intérêt scientifique croissant, notamment pour le traitement des troubles dépressifs et anxieux. Leurs effets psychotropes aigus, caractérisés par des modifications de la perception, des émotions et de la cognition, sont principalement médiés par l'activation des récepteurs sérotoninergiques. Ces substances induisent une plasticité synaptique accrue, ce qui pourrait participer à l'instauration d'effets antidépresseurs rapides et durables.

Outre leurs propriétés pharmacologiques intrinsèques, il est reconnu que les facteurs extra-pharmacologiques, tels que l'état psychologique de l'individu et le contexte d'administration, concept désigné sous le nom de *set and setting*, influencent les effets subjectifs aigus des psychédéliques, qu'ils soient bénéfiques ou délétères. Ces facteurs pourraient également jouer un rôle dans le développement d'effets plus durables. Ainsi, les essais cliniques récents, accordent une attention particulière sur les dispositifs d'encadrement lors de leur administration. Toutefois, les connaissances sur le *set and setting* restent en grande partie empiriques, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact de ces facteurs sur la trajectoire pharmacologique des psychédéliques.

L'étude de psychédéliques à courte demi-vie, tels que la DMT et la 5-MeO-DMT, pourrait présenter un intérêt clinique en réduisant la durée de supervision nécessaire. Alors que de nombreuses études précliniques et cliniques ont exploré les effets de la psilocybine et du LSD, les recherches sur la DMT et la 5-MeO-DMT restent encore limitées.

Ce travail de thèse vise à caractériser le profil d'effets pharmacologiques de ces deux substances, en évaluant à la fois leurs effets antidépresseurs potentiels et les événements indésirables associés. Conjointement, l'influence du *set and setting*, et plus particulièrement du contexte d'administration est examinée afin de mieux comprendre son rôle dans la modulation des effets pharmacologiques.

Grâce à une approche de recherche translationnelle, allant de l'animal à l'humain, et intégrant des analyses neurobiologiques et des aspects pharmaco-épidémiologiques, nous avons

exploré différents aspects afin d'évaluer le potentiel intérêt clinique de ces substances pour une meilleur prise en charge de troubles de l'humeur.

A. Dépression et psychédéliques

1. Généralités dépression

a) Épidémiologie de la dépression

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 8% de la population mondiale, soit environ 970 millions de personnes, souffrent de troubles mentaux. En 2019, plus de 300 millions d'individus étaient affectés par un trouble anxieux, tandis que 280 millions de personnes, soit 3.8 % de la population mondiale, présentaient un trouble dépressif (WHO, 2022). Entre 1990 et 2017, les cas de dépression ont augmentés de 50% à l'échelle mondiale. Cependant les incidences varient selon les pays. Une augmentation importante des incidences a été retrouvée dans les pays à indice socio-démographique élevé, comme les pays européens ou nord-américains, tandis que des diminutions des incidences de la dépression a été décrite dans les pays d'Asie du Sud-Est (Q. Liu et al., 2020).

En Europe, le rapport Eurobaromètre de 2023 indique que 46% des répondants ont souffert au cours de l'année écoulée d'un trouble émotionnel ou psychosocial, tels que des épisodes d'anxiété ou de dépression. Toutefois, la majorité d'entre eux n'a pas disposé de prise en charge médicale (European Union, 2023). En France, le Baromètre Santé 2021 de Santé Publique France révèle que 12,5 % des personnes âgées de 18 à 85 ans ont vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois, avec une prévalence plus élevée chez les femmes (15,6%) que chez les hommes (9,3%) (Léon et al., 2023). Par ailleurs, selon l'INSERM, 15 à 20 % de la population française sera touchée par un trouble dépressif au cours de sa vie (Inserm, 2019). Sur le plan économique, en France, les troubles psychiatriques représentent le premier poste de dépense de l'assurance maladie avec un coût annuel de 23 milliards d'euros, et un coût socio-économique global estimé à plus de 100 milliards d'euros (Direction Générale de la Santé, 2023).

La dépression, est un trouble chronique, invalidant et ayant des répercussions multiples sur la qualité de vie, les dimensions sociales, professionnelles et physiques. Elle est fréquemment associée à des comorbidités, telles que des pathologies cardiovasculaires, le diabète ou des douleurs chroniques (Cassano & Fava, 2002; Sartorius, 2001). La dépression constitue un facteur de risque de mortalité, puisqu'elle est identifiée comme l'un des principaux facteurs de risque du suicide (Hawton et al., 2013).

Ces conséquences font de la dépression un enjeu majeur de santé publique mondiale nécessitant des stratégies thérapeutiques innovantes et adaptées.

b) Diagnostic de la dépression

D'après la 11ème révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11), publiée par l'OMS, le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (EDC) nécessite la présence d'au moins 5 symptômes parmi une liste de 10 symptômes affectifs, cognitivo-comportementaux, ou neurovégétatifs, survenant pendant la majeure partie de la journée, presque tous les jours, pendant une période d'au moins deux semaines. L'humeur dépressive ou l'anhédonie doivent obligatoirement être présents pour poser le diagnostic (WHO, 2024). La 5^e version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) définit le trouble dépressif caractérisé lorsqu'au moins 5 symptômes sur 8 sont présents pendant plus de 2 semaines. Comme représenté sur la figure 1, la caractéristique essentielle concerne soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Les autres symptômes concernent, l'appétit, le sommeil, la fatigue, la psychomotricité, la cognition ainsi que des pensées de dévalorisation ou associées à la mort (American Psychiatric Association et al., 2023).

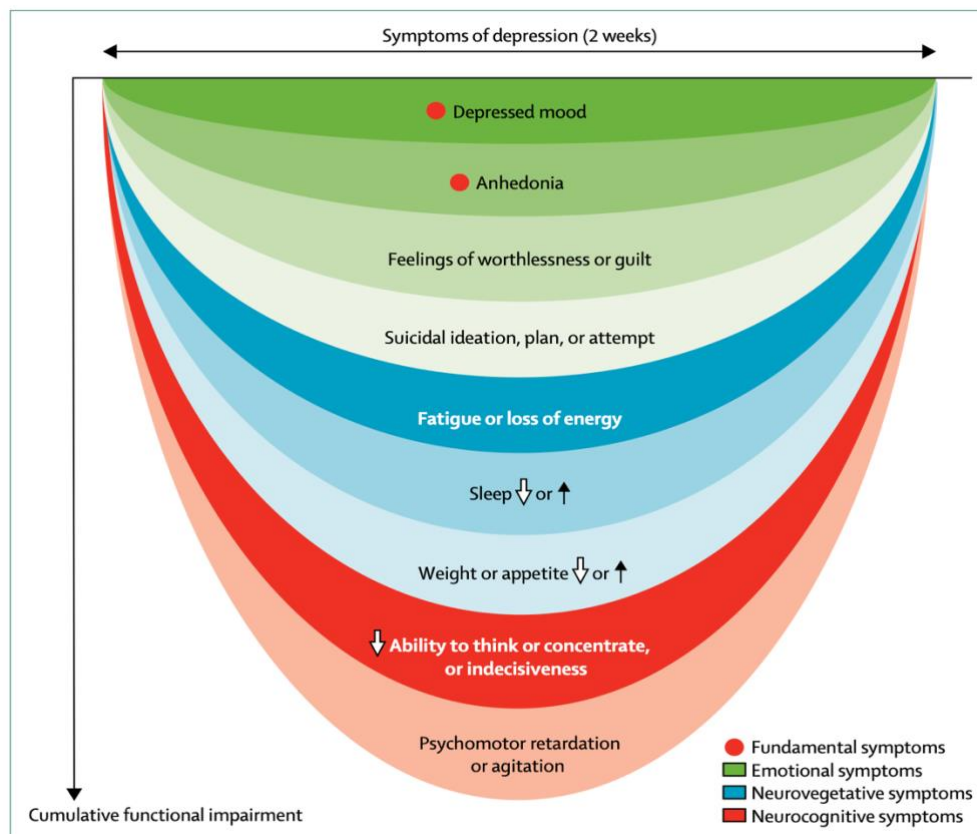


Figure 1 : Symptômes du trouble dépressif caractérisé. Selon la 5^{ème} version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), pour qu'un diagnostic de trouble dépressif majeur soit posé, l'individu doit présenter au moins cinq de ces symptômes presque tous les jours au cours d'une même période de deux semaines, à condition qu'au moins l'un de ces symptômes soit fondamental (humeur dépressive, anhédonie). Les symptômes de la dépression peuvent être regroupés en domaines émotionnel, neurovégétatif et neurocognitif. D'après Malhi & Mann, 2018.

c) Mécanismes physiopathologiques de la dépression

La dépression est un trouble mental complexe, ayant une origine multifactorielle avec des facteurs biologiques, environnementaux et psychologiques. Plusieurs hypothèses ont été élaborées permettant de décrire les dysfonctionnements impliqués dans le développement dans le développement de ce trouble psychiatrique.

Pendant des décennies, une approche monoaminergique de la dépression a prédominé. Selon cette hypothèse, un déficit en monoamines, en particulier en sérotonine, serait à l'origine du trouble dépressif. L'efficacité clinique des antidépresseurs, comme les inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) qui augmentent les concentrations synaptiques de sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), étayait cette hypothèse (Delgado, 2000).

Cependant, aujourd'hui, cette hypothèse est remise en question. Une revue systématique récente, compilant les résultats de plusieurs revues et méta-analyses, conclut à une absence d'association entre les concentrations plasmatiques ou cérébrospinales de sérotonine, son précurseur (le tryptophane), ou son métabolite (le 5-hydroxyindoléacétique, 5-HIAA), et les symptômes dépressifs ou l'efficacité des traitements antidépresseurs. Par ailleurs, des mutations du gène codant pour le transporteur à la sérotonine (SERT), ne semblent pas non plus être associées à la sévérité des symptômes dépressifs. Enfin, une activation accrue des autorécepteurs 5-HT_{1A}, entraînant une diminution des concentrations synaptiques de sérotonine, ne paraît pas être liée à des symptômes dépressifs (Moncrieff et al., 2023). Ainsi, ces résultats remettent en cause l'implication exclusive et directe des concentrations synaptiques de sérotonine dans la physiopathologie de la dépression, tout en suggérant que ces aspects pourraient néanmoins y contribuer parmi d'autres mécanismes.

La dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) constitue une autre hypothèse pour expliquer certains mécanismes biologiques à l'origine d'une forme de dépression. De façon homéostatique, en réponse à un stress aigu, l'hypothalamus sécrète de la corticolibérine (CRH ou CRF) qui stimule la libération d'ACTH (hormone adrénocorticotrope) par l'hypophyse, qui induit à son tour la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. Chez des sujets sains, un rétrocontrôle négatif se met en place de manière à restaurer une activité normale de cet axe HPA. Cependant, suite à un stress chronique, ce mécanisme de rétrocontrôle est désensibilisé, ce qui entraîne une hypercortisolémie durable, associé à des symptômes dépressifs (Parker et al., 2003).

Ainsi, des taux élevés de CRH dans le liquide céphalo-rachidien ont été observés chez certains patients souffrant de dépression (Kasckow et al., 2001; Nemeroff et al., 1984). De plus, des concentrations matinales élevées de cortisol sont associées au risque accru de développer des troubles dépressifs (Zajkowska et al., 2022). Au réveil, les patients atteints de dépression présentent également des niveaux de cortisol salivaires plus élevés que ceux des individus sains (Bhagwagar et al., 2005). Une méta-analyse a révélé qu'en réponse à un stress aigu, comparativement aux individus en bonne santé, les patients déprimés présentent une augmentation prolongée des taux de cortisol, traduisant un allongement de temps de

récupération au stress (Burke et al., 2005). Par ailleurs, une étude prospective sur 14 ans, incluant près de 5000 participants, a mis en évidence un lien entre les symptômes dépressifs, les niveaux de cortisol capillaire et les concentrations plasmatiques de protéine C-réactive (CRP), un marqueur d'inflammation (Iob et al., 2020). Cependant, une méta-analyse récente n'a pas confirmé de différences significatives entre les taux de cortisol capillaires des patients atteint de troubles dépressifs et ceux de sujets sains (Psarraki et al., 2021).

Malgré des données solides soutenant l'implication de l'axe HPA dans la dépression, les tentatives de modulation thérapeutique de ce système neuroendocrinien n'ont pas abouti à des pistes thérapeutiques pertinentes (Hasler, 2010). Les conséquences de ces niveaux élevés de cortisol pourraient être en liens à d'autres hypothèses étiologiques de la dépression, notamment les mécanismes inflammatoires et la dysfonction neurotrophique.

L'hypothèse inflammatoire propose que l'activation des processus inflammatoires pourrait constituer un mécanisme sous-jacent de la physiopathologie des troubles dépressifs. Des études ont rapporté des taux plasmatiques plus élevés des cytokines pro-inflammatoires chez des patients dépressifs comparativement à des sujets sains. Par exemple, l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 (IL-1), le TNF-alpha, et la CRP présentent des concentrations accrues chez des patients souffrant de dépression (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Osimo et al., 2019). Des études longitudinales ont établi un lien entre des niveaux élevés de CRP et un risque de développer un trouble dépressif, suggérant que l'inflammation chronique pourrait être un facteur de risque important (Valkanova et al., 2013).

Le stress oxydant, caractérisé par une production élevée de radicaux libres, pourrait également contribuer aux troubles dépressifs en stimulant la neuro-inflammation, en activant l'axe HPA, en altérant la neuroplasticité, et en perturbant les circuits sérotoninergiques (Correia et al., 2023). Enfin, l'utilisation de certains antidépresseurs réduit les taux plasmatiques de cytokines inflammatoires, tout en étant associée à une réduction des symptômes dépressifs. Toutefois cette diminution des marqueurs inflammatoires n'est pas systématique, ce qui indique que l'inflammation joue un rôle dans la dépression, notamment dans certains types, mais ne constitue pas l'unique explication (Hannestad et al., 2011).

L'hypothèse neurotrophique postule que des altérations de la neuroplasticité, de la survie neuronale, ainsi que des défauts de remodelage fonctionnel et structurel participeraient au trouble dépressif. Par exemple, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) est

retrouvé à des concentrations plasmatiques plus faibles chez les sujets souffrant de dépression comparativement aux sujets sains. Chez ces patients, l'instauration d'un traitement antidépresseur augmente les concentrations plasmatiques de BDNF, avec une réponse antidépressive corrélée à cette augmentation (Brunoni et al., 2008). Des diminutions du volume hippocampique, mesurées par IRM, ont également été observées chez des patients souffrant de dépression. La durée de la pathologie dépressive ou des antécédents d'abus durant l'enfance sont associés à des volumes hippocampiques réduits (Campbell et al., 2004). Les résultats d'une étude prospective suggèrent que des événements difficiles chez l'enfant sont associés à une réduction du volume hippocampique et à un risque accru de développer des troubles dépressifs (Rao et al., 2010). Chez l'animal, dans des modèles de dépression, des altérations de la neurogenèse, de la neuroplasticité et des volumes des structures cérébrales ont été observés au dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (W. Liu et al., 2017). Chez les patients dépressifs, des perturbations de la connectivité fonctionnelle, notamment au sein de l'amygdale, sont rapportés. Ces altérations de la neuroplasticité, observées dans les modèles animaux ou chez les patients, sont partiellement corrigés par les traitements antidépresseurs, ce qui souligne le rôle des facteurs neurotrophiques au cours de la dépression (W. Liu et al., 2017). En particulier, il a été montré que les traitements antidépresseurs prolongés, qu'ils soient pharmacologiques ou électroconvulsifs, augmentent l'expression du BDNF et de son récepteur TrkB dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, favorisant la survie neuronale et protégeant les neurones des effets dommageables du stress (Nibuya et al., 1995).

L'hypercortisolémie chronique, mentionnée précédemment, peut expliquer certaines altérations structurelles et fonctionnelles, notamment dans la région CA3 de l'hippocampe, contribuant au développement de troubles cognitifs et à l'apparition des symptômes dépressifs (Nestler et al., 2002).

Le terrain génétique est également un facteur essentiel dans le développement de la dépression. Des études épidémiologiques menées chez des jumeaux ont mis en évidence une composante héréditaire importante, avec une influence génétique estimée entre 30 et 40% (Sullivan et al., 2000). En effet, plusieurs variant génétiques sont associés au risque de développer une dépression au cours de la vie. Parmi eux, on trouve des gènes impliqués dans la neurotransmission dopaminergique (DRD2), glutamatergique (GRM5 et GRIK5), dans le trafic des vésicules présynaptiques (PCLO) ou encore dans l'axe HPA (RBFOX1) (Wray et al., 2018). Par ailleurs, de nombreuses modifications épigénétiques semblent jouer un rôle dans la

physiopathologie de la dépression, incluant plusieurs mécanismes comme la méthylation de l'ADN ou le remodelage de la chromatine (Yuan et al., 2023). Ces modifications épigénétiques influencent l'expression de gènes impliqués dans la plasticité neuronale, la signalisation calcique et l'inflammation (Li et al., 2022).

L'environnement psychosocial participe également au développement des troubles dépressifs. En interaction avec les prédispositions génétiques, la relation gène-environnement est déterminante dans l'apparition de la pathologie. Par exemple, un polymorphisme de la région 5-HTTLPR, du gène SLC6A4 codant pour le transporteur de la sérotonine, engendre une sensibilité variable aux événements de vie. Comparativement aux individus homozygotes porteurs de l'allèle long, les homozygotes porteurs de l'allèle court présentent plus de risque de développer des épisodes dépressifs ou des idées suicidaires, en proportion avec le nombre d'événements de vie stressants (Caspi et al., 2003).

Les traumatismes subis pendant l'enfance, tels que les abus sexuels ou physiques, augmentent le risque de troubles psychopathologiques, notamment dépressifs, anxieux ou de syndrome de stress post-traumatique (SSPT) (Adams et al., 2018). Une étude réalisée sur près de 2000 femmes a révélé que celles ayant subi des abus sexuels ou physiques pendant l'enfance présentaient davantage de symptômes dépressifs, anxieux ou somatiques, une faible estime de soi, ainsi qu'un risque accru d'abus de substances psychotropes et de tentatives de suicides au cours de leur vie (McCauley et al., 1997). Cependant, malgré des événements traumatisants, des facteurs de protection environnementaux et sociaux, comme une perception de soutien parental, des relations sociales et amoureuses positives, peuvent accroître les capacités de résilience et limiter le développement de troubles dépressifs et d'autres psychopathologies (Collishaw et al., 2007).

Aucune des hypothèses étiologiques de la dépression présentées ici ne peut, à elle seule, expliquer la complexité physiopathologique de ce trouble. Toutefois, ces mécanismes interagissent et s'influencent mutuellement, reflétant une origine multifactorielle, comme le représente la figure 2 (Cui et al., 2024). Cette complexité rend compte de la diversité des états dépressifs et justifie la nécessité de développer des traitements ciblant différentes voies pharmacologiques et ciblant divers mécanismes neurobiologiques impliqués dans la dépression.

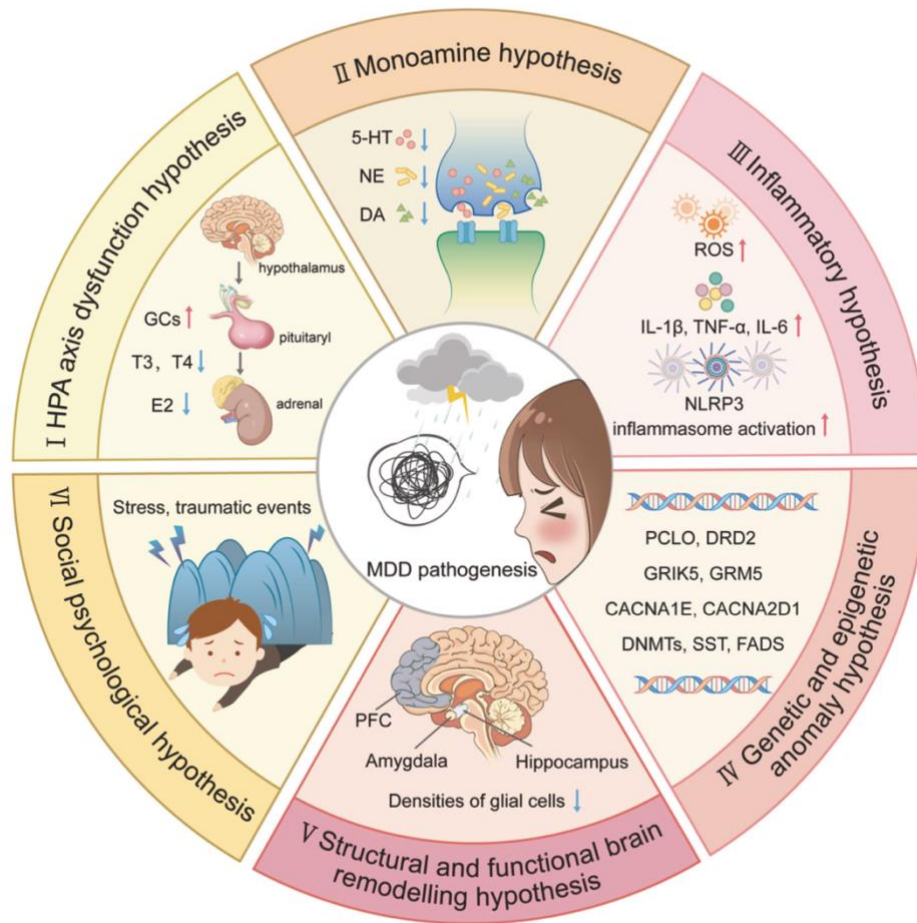


Figure 2 : Étiologie multifactorielle de la dépression. Plusieurs hypothèses expliquent le trouble dépressif : (I) dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, caractérisé par une augmentation des glucocorticoïdes (GCs) notamment le cortisol ; (II) Diminution des concentrations synaptiques des neurotransmetteurs monoaminergiques, dont la sérotonine ; (III) processus inflammatoires impliquant les cytokines pro-inflammatoires ; (IV) facteurs génétiques et épigénétiques, incluant des mutations et mécanismes de régulation épigénétique; (V) altérations structurelles et fonctionnelles, notamment un défaut de neuroplasticité ; (VI) influences psychologiques et environnementales comme des évènements traumatiques. D'après Cui et al., 2024.

d) Traitements antidépresseurs

Les premiers médicaments antidépresseurs, les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) ont été développés dans les années 1950 (Hillhouse & Porter, 2015). L'iproniazide, initialement conçu comme antituberculeux, a révélé des effets antidépresseurs en inhibant de manière irréversible et non-sélective les monoamines oxydases de type A et B. Ces enzymes, présentes dans les terminaisons présynaptiques, dégradent les monoamines (sérotonine, dopamine, noradrénaline) par désamination oxydative. L'inhibition de cette activité enzymatique par un IMAO entraîne une augmentation des concentrations présynaptiques des monoamines et de leur libération au niveau synaptique. Bien que ce traitement ait apporté des avancées majeures dans la prise en charge de la dépression, les effets indésirables de l'iproniazide sont importants. L'inhibition irréversible et non sélective des MAO, induit de nombreuses interactions pharmacologiques et alimentaires, avec des risques de crises hypertensives (López-Muñoz & Alamo, 2009). Ces limites ont encouragé le développement de nouveaux IMAO, dont le moclobémide qui agit de façon réversible et sélective sur la MAO de type A. Mieux toléré que l'iproniazide, le moclobémide est toutefois peu utilisé aujourd'hui en raison de ces nombreuses interactions pharmacologiques (Haute Autorité de Santé, 2017).

Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques (TCA), nommés ainsi en raison de leur structure chimique constituée de trois cycles benzéniques, ont été introduits en 1959 avec l'imipramine. Cette classe, comprend également l'amitriptyline, la clomipramine, la dosulépine, la doxépine, la maprotiline et la trimipramine. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la recapture des monoamines par le blocage des transporteurs de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NET), augmentant ainsi leurs concentrations synaptiques. Cependant, leur activité antagoniste sur les récepteurs post-synaptiques muscariniques (M1), adrénergiques (α -1) et histaminergiques (H1) provoque plusieurs effets indésirables, notamment anticholinergiques (constipation, rétention urinaire) cardiologiques et sédatifs (Gillman, 2007).

Dans les années 1980, pour pallier au manque de sélectivité et aux effets indésirables des IMAO et des imipraminiques, une nouvelle classe d'antidépresseurs, ciblant la sérotonine (5-HT), a été développée. Il s'agit des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT, comprenant la fluoxétine, le (es)citalopram, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertaline. Ils agissent en inhibant le transporteur de la 5-HT (SERT), augmentant ainsi les concentrations synaptiques de sérotonine. Ils présentent une faible affinité pour les autres récepteurs, ce qui

limite les effets indésirables. Ils présentent toutefois des effets indésirables tels que de la nausée, des troubles sexuels, une prise de poids et, pour le citalopram et l'escitalopram, un allongement de l'intervalle QT (Funk & Bostwick, 2013; Wong et al., 2005).

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN), représentés par la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran, bloquent simultanément les transporteurs NET et SERT, augmentant ainsi les concentrations synaptiques de ces deux neurotransmetteurs. Leurs effets indésirables incluent des troubles digestifs, sexuels, et cardiovasculaires, comme la tachycardie et l'hypertension artérielle (Bymaster et al., 2001; Carvalho et al., 2016). Les mécanismes pharmacologiques des ISRN, des ISRS, des TCA et des IMAO est représenté sur la figure 3.

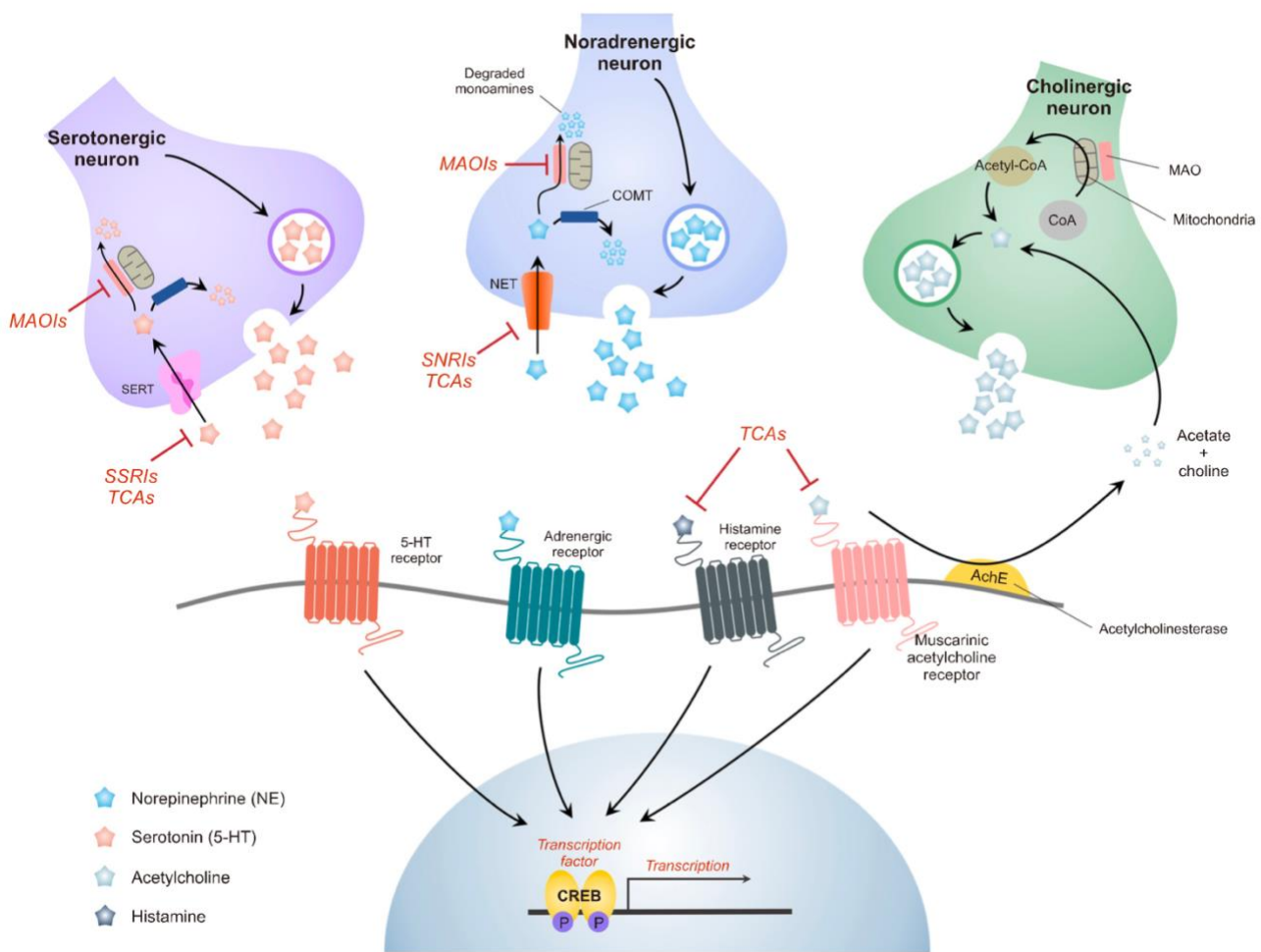


Figure 3 : Mécanismes d'action pharmacologiques simplifiés des principaux médicaments antidépresseurs. MAOIs : Inhibiteurs des monoamines oxydases ; TCA : Antidépresseurs tricycliques ; SSRIs : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; SNRIs : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. D'après Kim et al., 2023

D'autres molécules aux profils d'action et à la balance bénéfice/risque variés ont été développées. La miansérine agit comme un antagoniste de nombreux récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, et 5-HT₇) et inhibe la recapture de la noradrénaline via le NET. Elle présente également un effet antagoniste des récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 , ainsi que du récepteur histaminergique H₁ expliquant ses effets sédatifs. La mirtazapine est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et 5-HT₃, ainsi que des récepteurs adrénergiques α_2 . L'agomélatine est un agoniste des récepteurs à la mélatonine MT₁ et MT₂ et un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} (Protti et al., 2020). La vortioxetine, présente un mécanisme d'action multimodal, en

agissant sur plusieurs cibles pharmacologiques. Elle est agoniste entier des récepteurs 5-HT1A et partiel des récepteurs 5-HT1B, antagoniste des récepteurs 5-HT1D, 5-HT3, 5-HT7, et inhibe la recapture de la sérotonine via le transporteur SERT (Tritschler et al., 2014).

Enfin, la kétamine présente un mécanisme d'action différent en agissant comme antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA. Le blocage des récepteurs NMDA au niveau des interneurons inhibiteurs GABA du cortex préfrontal entraîne une levée d'inhibition et augmente l'activité des neurones pyramidaux, entraînant une libération de glutamate au niveau synaptique. L'activation des récepteurs glutamatergiques AMPA qui en découle stimulerait la libération de BDNF, favorisant la neuroplasticité, responsable des effets antidépresseurs de la kétamine (Kadriu et al., 2019; Kim et al., 2023).

Les recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé, publiées en 2017, soulignent la nécessité d'une prise en charge psychothérapeutique adapté au patient, éventuellement accompagnée d'un traitement pharmacologique. La psychothérapie peut prendre différente forme, par exemple en s'appuyant sur des techniques de thérapie cognitivo-comportementale (TCC), incluant la thérapie de pleine conscience, sur des thérapies d'inspiration analytique, ou encore des psychothérapies de soutien. La HAS insiste sur le fait que le traitement pharmacologique ne doit pas se substituer à la psychothérapie, qui occupe une place essentielle à tous les niveaux de sévérité du trouble dépressif. Pour un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère, la psychothérapie est la stratégie recommandée. Pour un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée, un traitement antidépresseur peut être proposé en association avec une psychothérapie. Les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère nécessitent la prescription d'antidépresseur dès le début de la prise en charge. En cas de prescription d'un médicament antidépresseur, selon les caractéristiques du patient, il est recommandé en première intention d'utiliser un ISRS, un IRSN, la miansérine, la mirtazapine ou la vortioxétine. L'efficacité du traitement est évaluée 4 à 8 semaines après son instauration. En cas d'inefficacité, la dose peut être augmentée, ou une seconde ligne de traitement, peut être proposé. Les imipraminiques sont indiqués en seconde intention et les IMAO sont réservés en dernière intention. La durée du traitement est recommandée entre 6 mois et un an après la rémission, pour éviter les risques de rechutes. Un arrêt progressif est conseillé pour éviter un éventuel syndrome de sevrage et réduire le risque de rechute (Haute Autorité de Santé, 2017).

Depuis 2020, en France, l'eskétagamine, l'énantiomère S de la kétamine sous forme de pulvérisation intranasale, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la dépression résistante. Elle est indiquée en association avec un ISRS ou un IRSN chez les patients n'ayant pas répondu à au moins deux lignes de traitement et en cas de refus ou de contre-indication pour l'électroconvulsivothérapie (Haute Autorité de Santé, 2020). Malgré son efficacité rapide, observée quelques heures après son administration, une efficacité durable reste incertaine. Par ailleurs, le recul sur sa balance bénéfice/risque est encore insuffisant et de plus amples recherches sont nécessaires avant d'envisager un possible élargissement de son indication (Capuzzi et al., 2021).

Au cours des dernières décennies, plusieurs avancées thérapeutiques ont amélioré la prise en charge des troubles dépressifs. Cependant, outre les différents effets indésirables que nous venons de voir, les traitements antidépresseurs actuels présentent deux principales limitations : la résistance au traitement et le délai d'efficacité. Malgré plusieurs classes de traitement disponibles, une proportion importante de patient ne parvient à atteindre une rémission de leurs symptômes. La rémission étant définie comme un score inférieur à un seuil défini sur les échelles de mesure des symptômes dépressifs. Selon l'étude STAR*D, environ 40% des patients atteignent une rémission après une première ligne de traitement. Le taux cumulatif de rémission atteint environ 70% après une deuxième, troisième et quatrième ligne de traitement, laissant 30% des patients résistants aux traitements disponibles (Rush et al., 2006). En outre, les traitements antidépresseurs actuels nécessitent un délai de plusieurs semaines pour atteindre leur efficacité maximale. Il est estimé qu'à 4 semaines, l'efficacité moyenne atteint environ 50% de l'efficacité maximale (Cheng et al., 2020). Ce délai d'action allongé, couplé à une proportion importante de patients résistants, impliquent une souffrance psychologique, une moindre adhésion à la relation thérapeutique, une augmentation des risques de rechute et de suicide (Machado-Vieira et al., 2008). Ces limites soulignent la nécessité de développer de nouvelles stratégies pharmacologiques pour la prise en charge des troubles dépressifs.

2. Nécessité de nouvelles approches : psychédéliques

Face aux limites des traitements antidépresseurs actuels, de nouvelles pistes thérapeutiques s'avèrent nécessaires. Les substances psychédéliques représentent une piste prometteuse, offrant une approche neuropsychopharmacologique innovante par rapport aux antidépresseurs classiques. Leur effet agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques, et plus particulièrement sur les récepteurs 5-HT_{2A}, est responsable de leurs effets psychotropes aigus. Toutefois, les mécanismes pharmacologiques précis, sous-tendant leur potentielle efficacité dans les troubles dépressifs, reste encore à définir.

a) Généralités psychédéliques

- Classification :

Les psychédéliques constituent une classe de substances psychotropes dont les caractéristiques communes reposent sur des critères pharmacologiques et phénoménologiques liés à leur affinité pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}. Les quatre substances reconnues comme étant des psychédéliques classiques sont le LSD (acide lysergique diéthylamide), la mescaline (3,4,5-triméthoxyphénéthylamine), la psilocybine (4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine) et la DMT (diméthyltryptamine). D'autres substances d'origine naturelle, ayant des effets psychotropes et une pharmacologie proche, comme la bufoténine (5-hydroxy-diméthyltryptamine), la 5-MeO-DMT (5-méthoxy-diméthyltryptamine), et le LSA (acide lysergique amide), sont parfois considérées comme des psychédéliques classiques. De nombreuses substances synthétiques de la famille chimique des tryptamines, suscitent des interrogations quant à leur classification. C'est le cas, par exemple, de la DiPT (diisopropyltryptamine), de la 5-MeO-DiPT (5-méthoxy-diisopropyltryptamine) ou de la 5-MeO-MiPT (5-méthoxy-N,N-méthylisopropyltryptamine) ainsi qu'une quarantaine d'autres tryptamines synthétisées, expérimentées et décrites par Ann et Alexander Shulgin (Shulgin & Shulgin, 1997). De plus, d'autres composés, appartenant à la classe des phénéthylamines, tels que les dérivés synthétiques de la mescaline (proscaline, escaline, thiomescaline), la famille des DOx (DOI, DOM,...), des 2C-X (2C-B, 2C-E,...), et des 25x-NBOMe (25I-NBOMe, 25B-NBOMe...), posent également question sur leur classification. La kétamine et la MDMA, sont parfois considérés comme des psychédéliques atypiques en raison de la proximité de leurs effets

psychotropes subjectifs avec ceux des psychédéliques classiques. Toutefois, leur pharmacologie se distingue car leurs effets psychotropes ne sont pas médiés par un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}. Comme représenté sur la figure 4, les structures chimiques des psychédéliques classiques se regroupent en trois catégories : les tryptamines, les ergolines et les phényléthylamines (Kelmendi et al., 2022).

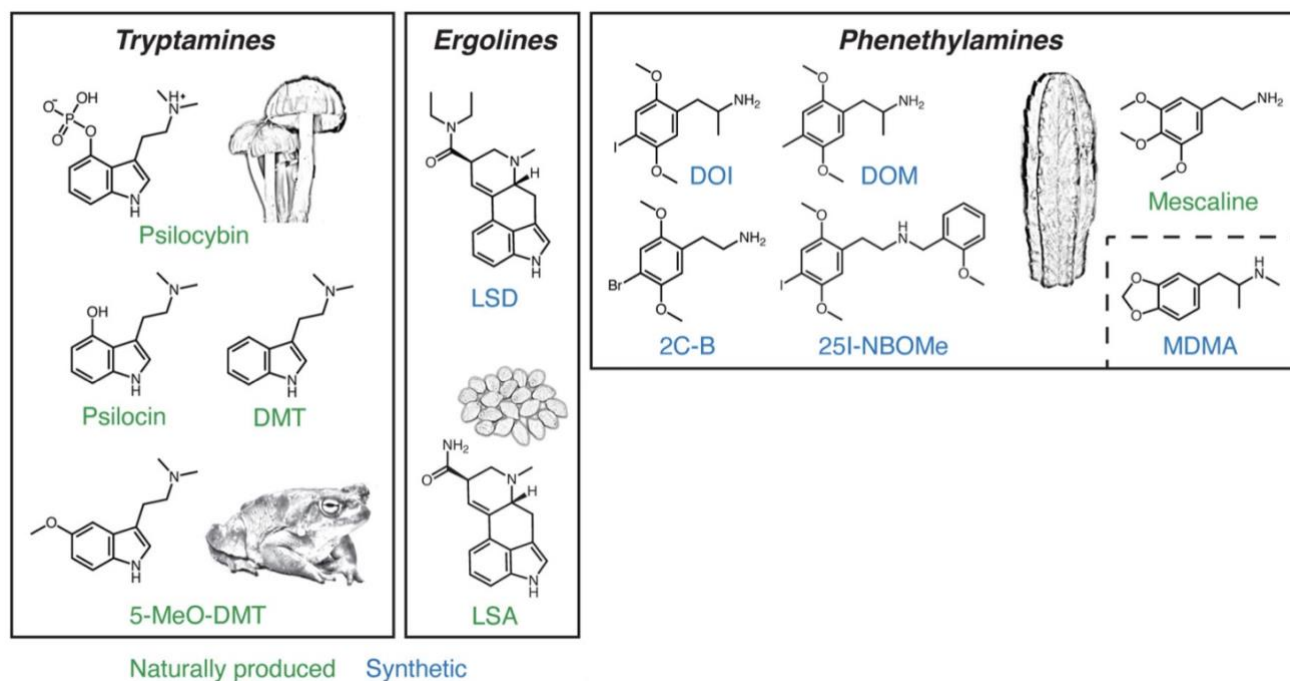


Figure 4 Substances psychédéliques. Les psychédéliques classiques peuvent être regroupés, sur la base de leur structure chimique, en trois sous-types principaux : les tryptamines, les ergolines et les phényléthylamines. La MDMA est une phényléthylamine empathogène, mais se distingue des autres composés du groupe par sa faible liaison aux récepteurs de la sérotonine. Certains psychédéliques se trouvent dans des sources naturelles (en vert), tandis que d'autres proviennent de la synthèse en laboratoire (en bleu). D'après Kelmendi et al., 2022

- Brève histoire des usages des psychédéliques :

La psilocybine, présente dans plus de 200 espèces de champignons (Meyer & Slot, 2023) aurait été utilisée il y a plus de 2500 ans, notamment dans l'actuelle région du Guatemala. Cette hypothèse repose en partie sur la découverte de nombreuses pierres sculptées en forme de champignons, suggérant un culte associé à la consommation de ces champignons psychotropes (de Borhegyi, 1961). Dès le XVI^e siècle, les missionnaires espagnols décrivent l'usage du *Teonanacatl*, le « champignon divin » en langue nahuatl, et les visions diaboliques qu'il

induisait (Heim & Wasson, 1958). Suite aux recherches de Richard Evans Schultes, le couple d'ethnomycologues Robert Gordon et Valentina Pavlovna Wasson se rend en 1955 dans le village de Huautla de Jiménez, dans la région de Oaxaca au Mexique, auprès de la guérisseuse Maria Sabina. Ils étudient, consomment et popularisent les effets des champignons à psilocybine, dont les usages ont perduré dans cette région malgré la répression espagnole. Le *Psilocybe mexicana* est ensuite cultivé par Roger Heim au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris. La psilocybine est ensuite isolée et synthétisée en Suisse par Albert Hofmann dans le laboratoire Sandoz (Nichols, 2020).

La mescaline, ou 3,4,5-triméthoxyphénéthylamine, est un alcaloïde présent dans plusieurs espèces de cactus d'Amérique dont le peyotl (*Lophophora williamsii*), le San Pedro (*Echinopsis pachanoi*) et la torche péruvienne (*Echinopsis peruviana*). Des traces archéologiques suggèrent que l'usage du peyotl remonte à plus de 5700 ans (El-Seedi et al., 2005) tandis que celui du cactus *Echinopsis peruviana* pourrait remonter à plus de 6200 ans (Cassels & Sáez-Briones, 2018). L'usage de peyotl était répandu dans la culture aztèque et les premières descriptions proviennent des chroniqueurs de la colonisation des Amériques. La mescaline a été isolée au XIX^e siècle et synthétisée au début du XX^e siècle (Dubus, 2023).

Le LSD, ou acide lysergique diéthylamide, est un composé semi-synthétique dérivé de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). Ce champignon parasite du seigle, contient plusieurs alcaloïdes, dont l'acide lysergique, précurseur dans la synthèse de LSD. Au Moyen Âge, la consommation de seigle contaminé par l'ergot a causé des épidémies connues sous le nom d'ergotisme ou feu de Saint-Antoine. Un composé proche du LSD, le LSA (acide lysergique amide), se trouve dans les graines de certaines plantes telles que l'*Ololiuqui* (*Turbina corymbosa*), l'*Hawaiian baby woodrose* (*Argyreia nervosa*), et la *Morning glory* (*Ipomoea violacea*). Le LSD a été synthétisée pour la première fois en 1938 et ses effets psychotropes ont été découverts accidentellement en 1943 (Hofmann, 2003).

L'ayahuasca est une boisson d'origine amazonienne, composée de plusieurs plantes. Généralement elle contient une plante avec de la DMT (N,N-diméthyltryptamine), un alcaloïde retrouvé dans les plantes *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana* et *Mimosa tenuiflora* (anciennement *Mimosa hostilis*), ainsi que la liane *Banisteriopsis caapi* qui contient des β -carbolines : harmine, harmaline et tétrahydroharmine aux propriétés IMAO, limitant la dégradation de la DMT par l'organisme (McKenna et al., 1984). Certaines traces archéologiques suggèrent un usage ancien de l'ayahuasca. Une sacoche datant de 1000 ans, retrouvée dans une grotte au Chili, contenait des traces de plusieurs alcaloïdes dont la DMT et

l'harmine. Les auteurs envisagent une connaissance probable de la synergie entre la DMT et les β -carbolines dès cette époque (Miller et al., 2019). La première mention écrite de l'ayahuasca pourrait dater du XVI^e siècle (Giove, 2022), tandis qu'aux XVII^e et XVIII^e siècles, des missionnaires jésuites rapportent les effets d'une étrange potion divinatoire (Labate & Jungaberle, 2011). En 1851, le naturaliste Richard Spruce identifie la liane en question et lui donne le nom de *banisteria caapi* (Spruce et al., 1908). Au XX^e siècle, les principes actifs de l'ayahuasca sont isolés et la DMT est identifiée comme responsable des effets psychédéliques (Rivier & Lindgren, 1972). La première synthèse de DMT a été réalisée en 1931 par le chimiste canadien Richard Manske et son activité psychotrope a été déterminée en 1956 par le psychiatre hongrois Stephen Szára (Szára, 1956). La 5-MeO-DMT a été synthétisée en 1936 (Hoshino & Shimodaira, 1936) puis isolée de l'écorce de l'arbre brésilien *Dictyoloma incanescens* en 1959 (Pachter et al., 1959). Cette tryptamine est également un alcaloïde présent dans les sécrétions parotidiennes du crapaud *Incilius* (ou *Bufo*) *alvarius* originaire du désert de Sonora, au Sud des États-Unis et Nord du Mexique. Certaines analyses ont quantifié cet alcaloïde à environ 35 à 45 % du poids sec des sécrétions (Schwelm et al., 2022). À partir de 1983, la 5-MeO-DMT est devenue populaire suite à la publication d'un manuel détaillant la façon de collecter et de consommer ces sécrétions (Albert Most, 1983). La 5-MeO-DMT est également présente dans des plantes du genre *Virola* (Lai et al., 1973; Ott, 2001). La résine de l'écorce de l'arbre *Virola elongata* est encore utilisée par les chamanes Yanomami, au Brésil (Albert & Kopenawa, 2013). Les espèces *Anadenanthera peregrina* (yopo) et *Anadenanthera colubrina* (cebil) contiennent de la bufoténine (5-hydroxy-diméthyltryptamine), de la DMT et de la 5-MeO-DMT (Repke, 2014). L'usage à visée psychoactive des plantes du genre *Anadenanthera* remonte à plusieurs siècles, comme l'indiquent des études archéologiques en Amérique du Sud, ayant identifié des ustensiles liés à leur insufflation, datés entre le V^e et le XV^e siècle après J-C (Miller et al., 2019; Pochettino et al., 1999; Torres et al., 1991).

L'usage des psychédéliques est ancien, s'étend sur des millénaires, et est répandu dans plusieurs zones géographiques et culturelles. Ces substances ont des fonctions variées, souvent complémentaires selon les contextes culturels.

- Esquisse de la phénoménologie des expériences psychédéliques :

Si l'une des caractéristiques des expériences psychédéliques est leur aspect ineffable, certains scientifiques ayant expérimenté ces substances sont parvenus à poser des mots sur leurs expériences. Louis Lewin, pharmacologue et toxicologue du XIX^e siècle, décrit les altérations sensorielles et les synesthésies induites par la mescaline dans son ouvrage *Phantastica* (Lewin, 1967). Le chimiste Albert Hofmann, inventeur du LSD, détaille ses visions extatiques et horribles, s'achevant par un sentiment de bien-être suite à sa consommation de LSD (Hofmann, 2003). Quant au psychologue Benny Shanon, à l'aide d'entretiens et de plusieurs auto-expérimentations, il restitue dans un ouvrage complet une cartographie de la phénoménologie de l'ayahuasca.

Les états modifiés de conscience induits par les psychédéliques touchent à différents aspects de la conscience. Ces dimensions incluent des modifications des perceptions, des émotions, de la cognition ainsi que du sens de soi et de la réalité. Deux revues de la littérature (Preller & Vollenweider, 2018; Swanson, 2018) décrivent en détail la phénoménologie des expériences psychédéliques, que nous résumons ici.

Les perceptions sensorielles sont particulièrement affectées, avec une prédominance de la modalité visuelle. Une acuité visuelle accrue est souvent rapportée, accompagnée d'une intensification des couleurs et de la lumière. Des distorsions visuelles, incluant des illusions peuvent évoluer vers des hallucinations simples, composées de formes géométriques. À plus forte dose, l'imagerie mentale est stimulée, donnant lieu à des hallucinations complexes de scènes avec une sensation d'immersion dans un autre espace. Les autres modalités sensorielles telles que le toucher, l'odorat, le goût, ou la somesthésie peuvent être concernées. L'ouïe est parfois impliquée, avec une exacerbation de la sensibilité à la musique ou l'apparition d'hallucinations auditives. Dans certains cas, une synesthésie est décrite, principalement entre les sphères auditives et visuelles. Une altération de la perception du temps est également fréquente, se traduisant par une sensation d'allongement du temps et une perte des repères temporels.

Des modifications de la cognition sont décrits, caractérisées par une altération du cours habituel des pensées. Une réflexivité accrue est mentionnée avec des sensations de prises de conscience. Une augmentation de la flexibilité cognitive est rapportée favorisant une créativité accrue. Bien que de faibles doses soient supposées avoir un effet dans l'amélioration de la concentration et de l'attention, des doses usuelles ou fortes altèrent la concentration, l'attention, la mémoire de travail et l'apprentissage.

Une intensification des émotions est également décrite. Dans certains cas, une humeur positive s'installe, accompagnée de sensations d'émerveillement, de joie, de béatitude et de paix. À l'inverse, des états de confusion, de panique, de peur, d'anxiété, de perte de contrôle ou d'impression de devenir fou peuvent survenir. Parfois ces émotions alternent au cours d'une même administration.

La perception de soi est modifiée, souvent marquée par une perspective de décentrement ou un phénomène de sortie de corps. Une sensation de perte de frontière entre soi et le reste du monde est fréquemment rapportée, décrite comme une impression de dissolution de l'ego. Cette expérience, souvent qualifiée de sentiment océanique, se traduit par une impression d'unité et de fusion avec le monde ou avec autrui. À certains égards, ces états sont comparables aux expériences de mort imminente. Ces expériences psychiques considérées comme paroxystiques, souvent qualifiées de mystiques, peuvent inclure des aspects spirituels et conduire à des reconsidérations ontologiques et métaphysiques.

Malgré la diversité et la richesse de ces effets subjectifs, des instruments psychométriques validés ont été développés pour mieux les catégoriser, les mesurer et les évaluer. Ces questionnaires proposent des échelles de scores pour objectiver ces expériences hautement subjectives.

Le 5D-ASC et son extension, le 11-ASC (*Altered States of Consciousness*) est aujourd'hui le questionnaire le plus utilisé dans les essais cliniques (Hovmand et al., 2024). Il contient 94 items regroupés sous 5 ou 11 dimensions (Studerus et al., 2010). Il évalue divers aspects des effets psychédéliques tels que les effets visuels, la dissolution de l'ego, les expériences spirituelles, l'anxiété, ou encore les modifications du cours de la pensée. Un exemple de l'utilisation du 11 ASC est représenté sur la figure 5.

Le MEQ-30 (*Mystical Experience Questionnaire*), développé dans les années 1960, est également largement utilisé (Maclean et al., 2012). Il recouvre spécifiquement les aspects mystiques des expériences psychédéliques. Pour l'instant, il est le seul questionnaire à avoir été traduit et validé en français (Fauvel et al., 2022). Il contient 30 items répartis en 4 dimensions : Mystique, Humeur positive, Transcendance de l'espace et du temps, Ineffabilité.

Le CEQ (*Challenging Experience Questionnaire*) se concentre sur les aspects difficiles et confrontant des expériences psychédéliques. Il est composé de 26 items répartis en 7 facteurs : Peur, chagrin, détresse physique, folie, isolement, mort et paranoïa (Barrett et al., 2016).

D'autres échelles évaluent plus spécifiquement les aspects de dissolution de l'ego (Nour et al., 2016), les hallucinations (R. J. Strassman et al., 1994) ou les aspects émotionnels des expériences (Roseman et al., 2019).

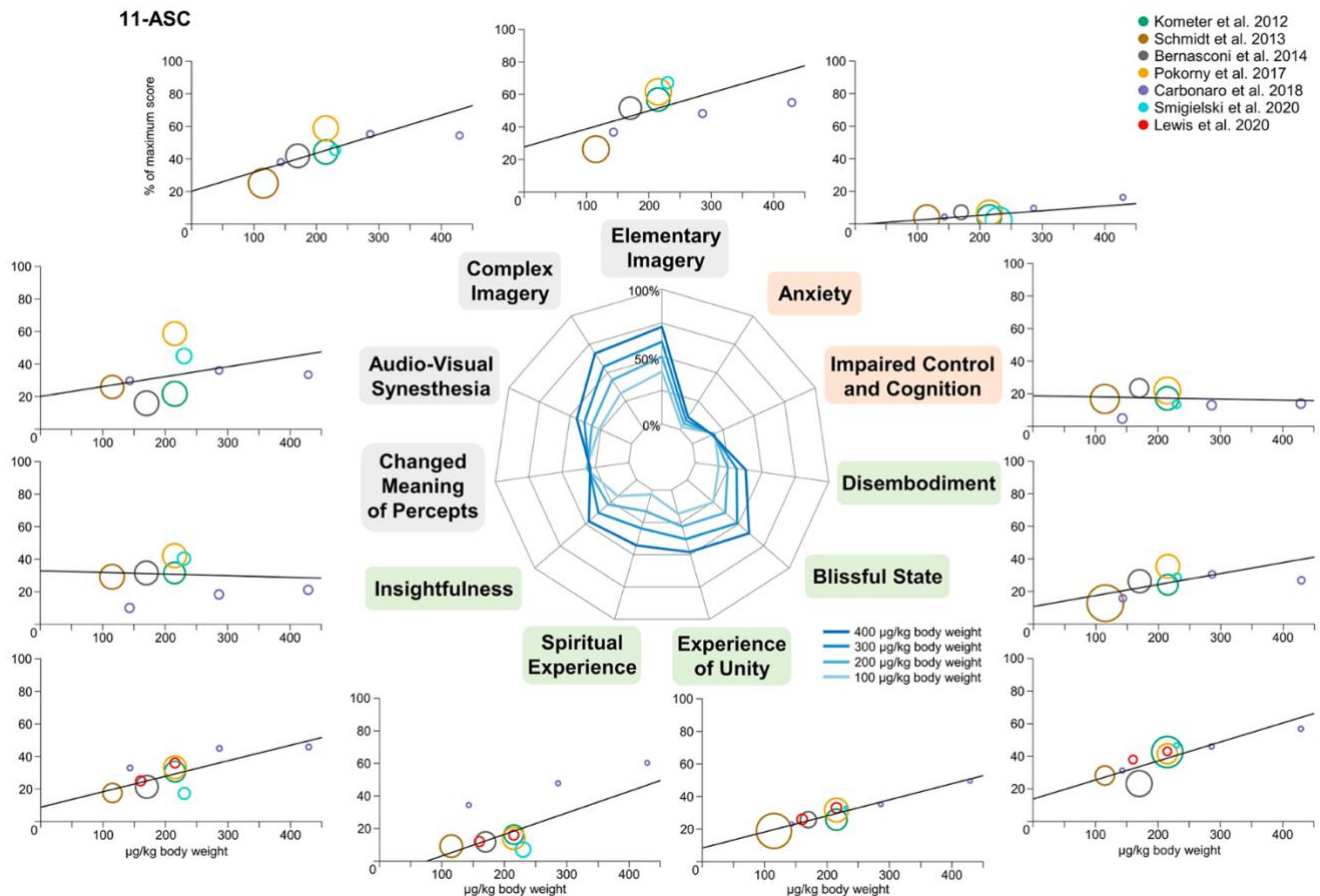


Figure 5: Relations dose-réponse des effets subjectifs de la psilocybine mesurés selon l'échelle d'évaluation des états modifiés de conscience à 11 facteurs (11-ASC). Les doses sont exprimées en microgrammes par kilogramme de poids corporel ; les effets sont exprimés en pourcentage du score maximal pour chaque facteur (les items du questionnaire sont ancrés à 0% pour « Non, pas plus que d'habitude » et à 100% pour « Oui, beaucoup plus que d'habitude ». Le questionnaire comprend un total de 94 items, regroupés en 11 dimensions. La couleur des cercles indique les données provenant du même échantillon de participants (la même couleur correspond à des données statistiquement dépendantes), tandis que la taille des cercles représente le poids des données basé sur la variance de l'étude. D'après Hirschfeld & Schmidt, 2021.

b) Pharmacocinétique des psychédéliques

Parmi les différences de caractéristiques pharmacocinétiques entre les substances psychédéliques, leur temps de demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) et donc la durée de l'effet psychotrope est très variable (tableau 1). En moyenne, les effets psychotropes aigus de la mescaline durent environ 11 heures, tandis que ceux de la psilocybine (ou psilocine, son métabolite actif) durent environ 5 heures et moins de 20 minutes pour la DMT lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse. Les doses moyennes administrées sont également hétérogènes, de 100µg pour le LSD à 500mg pour la mescaline. Enfin le métabolisme et les enzymes impliquées diffèrent pour chacune de ces substances. La DMT présente un intérêt potentiel en raison de sa courte durée d'action, cependant, sa dégradation par les MAO intestinales et hépatiques limite son absorption. Des administrations systémiques sont donc nécessaires. La voie intraveineuse est priorisée en recherche clinique, tandis que la voie fumée est majoritaire en contexte non clinique (Winstock et al., 2014).

Substance	Voie d'administration	Dose moyenne	t _{1/2}	Durée effet	Métabolisme	Métabolites majoritaires	Références
Psilocine	Orale	20 mg	2.3h (2.1–2.4)	4.9h ± 1.7 (2.6–10)	UGT1A10, UGT1A9, MAO-A, CYP2D6	4-hydroxyindole-3-acetaldehyde, psilocin O-glucuronide	Holze et al., 2024 Geiger et al., 2018
LSD	Orale	100 µg	4.0h (3.5–4.6)	8.3h ± 2.9 (5.0–18)	Enzymes hépatiques microsomales dépendantes du NADH; N-désalkylation	2-Oxo-3-hydroxy-LSD; 13-OH-LSD; 14-OH-LSD; lysergic acid monoethylamide (LAE)	Holze et al., 2024 Nichols, 2018 Passie et al., 2008
Mescaline	Orale	500 mg	3.6h (3.3–3.8)	11h ± 3.8 (6.0–22)	Excrétion urinaire sous forme inchangée, désamination oxydative	N-Acetylmescaline; N-acetyl-3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenethylamine	Holze et al., 2024 Cassels & Sáez-Briones, 2018
Ayahuasca	Orale	DMT 0.36 mg/kg	1.07h (±0.58)	4-6h			Holze et al., 2024
		Harmine 1.86 mg/kg Harmaline 0.24 mg/kg Tetrahydroharmine 1.20 mg/kg			O-déméthylation, CYP2D6, CYP1A1	Harmol, Harmalol, Tetrahydroharmol	Riba et al., 2003 Palhano-Fontes et al., 2019
DMT	Bolus	0.3 mg/kg	5.8 min (5.1–6.5)	< 20 mins	MAO-A, N-oxydation, N-déméthylation	acide indole-3-acétique (IAA), DMT-N-oxide, N-methyltryptamine (NMT)	Holze et al., 2024
	Bolus + perfusion	25 mg + 1.0 mg/min		/			Cameron & Olson, 2018 Strassman et al., 1996 Riba et al., 2015
5-MeO-DMT	Intranasale	10 mg	<27 mins	45 - 90 mins	MAO-A, N-oxydation, O-déméthylation (CYP2D6), conjugaison	5-MIAA, bufoténine, 5-HIAA	Rucker et al., 2024
	Vaporisée	12 mg	/	13 - 18 mins			Reckweg et al., 2021; 2022

Tableau 1: Paramètres pharmacocinétiques des psychédéliques classiques (chez l'Homme)

Comme pour la DMT, la 5-MeO-DMT est inactive par voie orale en raison d'un effet de premier passage hépatique et intestinal. Une désamination oxydative rapide est effectuée par la MAO-A présente dans le foie et les intestins, ce qui implique une administration de ces substances par voie parentérale.

Chez l'Homme, lorsqu'elle est administrée par voie orale, la DMT est principalement métabolisée par la MAO-A en acide indole-3-acétique (IAA) un métabolite inactif excrété dans les urines et constituant 97% des métabolites. Les 3% restants sont composés de DMT-N-oxide. En revanche, après administration par inhalation, les analyses urinaires montrent une excrétion sous forme d'IAA à 63%, de DMT-N-oxide à 28% et de DMT sous forme inchangée à 10% (Riba et al., 2015). La DMT-N-Oxide et l'IAA sont également détectées dans le plasma après administration intraveineuse de DMT (Luethi et al., 2022; Vogt et al., 2023).

Le CYP450 2D6 intervient également dans le métabolisme de la DMT. Bien que cette voie intervienne peu lors d'une administration intraveineuse, elle devient significative lorsqu'elle est administrée par voie orale conjointement à un IMAO (Eckernäs et al., 2023; Good et al., 2023). L'activité des métabolites ne semble pas avoir été exploré en détail, mais pourrait expliquer des différences dans les expériences subjectives entre l'ayahuasca et la DMT (Eckernäs et al., 2023). D'autres métabolites minoritaires ont été identifiés, notamment la N-méthyltryptamine (NMT), elle-même ensuite métabolisée en IAA par la MAO-A. Des mécanismes de cyclisation de la NMT et de la DMT-N-oxide ont également été décrits, produisant des composés tels que la 2-méthyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline (2-MTHBC), la 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline (THBC) et la tryptamine (Barker et al., 1980). Cependant, le métabolisme complet de la DMT n'a pas encore été complètement élucidé (Eckernäs et al., 2023).

Chez le rat, après administration intrapéritonéale de 5-MeO-DMT marqué au ^{14}C , les métabolites urinaires incluent l'acide 5-methoxyindoleacetic (5-MIAA, 54%) le glucuronide de la 5-HO-DMT (23%), l'acide 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA, 14%), et la bufoténine (5-HO-DMT, 9%) (Agurell et al., 1969). Le métabolisme de la 5-MeO-DMT est principalement réalisé par désamination oxydative via la MAO-A, produisant le 5-MIAA. Elle subit également une O-déméthylation par le cytochrome CYP2D6 générant de la bufoténine, métabolite actif ayant une activité et une puissance similaires à celle de la 5-MeO-DMT sur les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A (Warren et al., 2024). La bufoténine est ensuite métabolisée par désamination

oxydative via la MAO-A en 5-HIAA et par glycuconjugaison ou sulfoconjugaison (Reckweg et al., 2022; Shen, Jiang, et al., 2010). À fortes doses, le métabolisme de la 5-MeO-DMT suit une pharmacocinétique non linéaire, probablement due à un mécanisme de saturation de la MAO-A, ce qui favorise une voie métabolique impliquant le CYP2D6 (Shen et al., 2011). Le polymorphisme génétique du CYP2D6 pourrait avoir un impact sur les effets pharmacologiques de la 5-MeO-DMT et demeure un aspect qui mérite des explorations supplémentaires (Halman et al., 2025; Shen, Wu, et al., 2010). Les principales voies métaboliques de la 5-MeO-DMT sont représentées sur la figure 6.

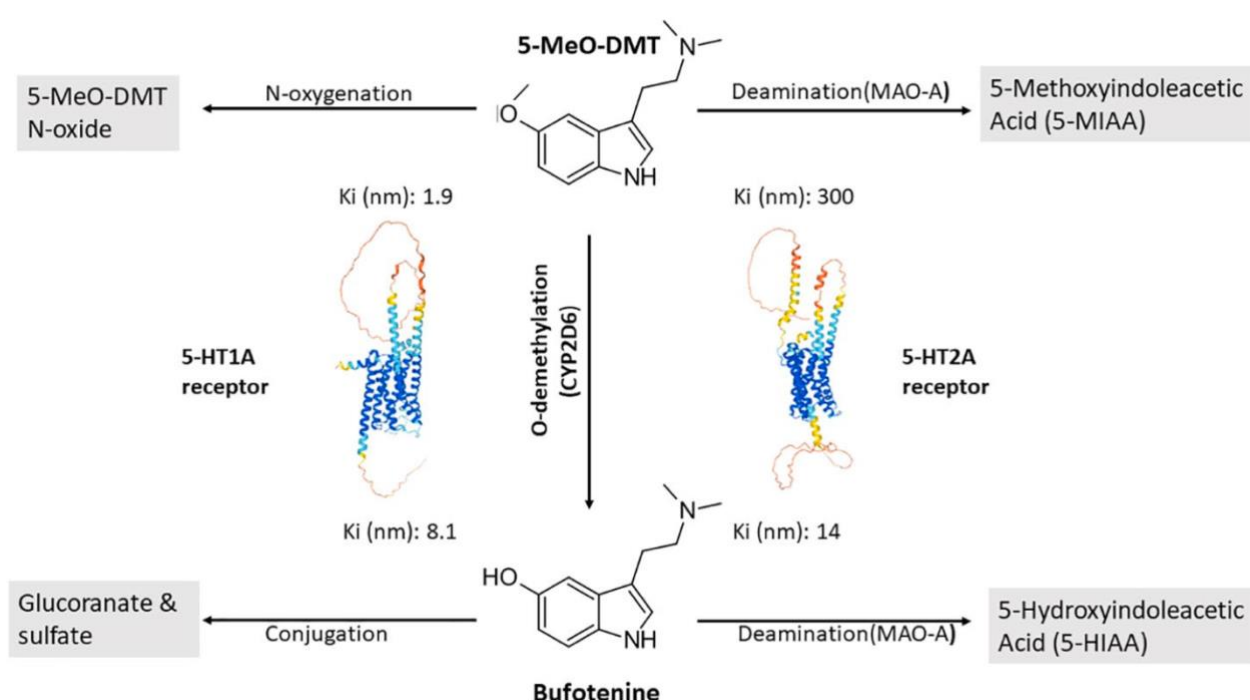


Figure 6 Biotransformation de la 5-MeO-DMT. Étapes de biotransformation de la 5-MeO-DMT et de son métabolite, la bufoténine, et leurs affinités moyennes de liaison (Ki) pour les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A. D'après Reckweg et al. 2022

c) Mécanismes d'action neuropharmacologiques des psychédéliques

- Pharmacodynamie :

Les psychédéliques sont des agonistes non sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. Cette affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} est responsable des effets psychédéliques aigus, comme le montre l'administration de la kétansérine, un antagoniste 5-HT₂, qui diminue la durée et l'intensité des effets psychédéliques du LSD et de la psilocybine (Becker et al., 2023; Glennon et al., 1984; Vollenweider et al., 1998). De plus, l'utilisation d'un radioligand couplé à la tomographie par émission de positron, montre une corrélation entre les taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{2A}, la concentration plasmatique de psilocine et l'intensité de l'effet psychotrope (Madsen et al., 2019).

Ces récepteurs 5-HT_{2A} sont fortement présents dans les régions corticales (Burnet et al., 1995), notamment au niveau des dendrites apicales des neurones pyramidaux de la couche V du cortex préfrontal (Jakab & Goldman-Rakic, 1998). Le récepteur 5-HT_{2A} est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) plus précisément à la protéine G_q. Sa stimulation entraîne l'activation de la Phospholipase C (PLC), qui transforme le PIP₂ (phosphatidylinositol biphosphate) en IP₃ (inositol triphosphate) et en DAG (diacylglycérol). L'IP₃ provoque ensuite une libération de Ca²⁺ depuis le réticulum endoplasmique (Carbonaro & Gatch, 2016). L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} a pour conséquence d'augmenter l'excitabilité des neurones pyramidaux et la libération synaptique de glutamate (Aghajanian & Marek, 1997; Aleksandrova & Phillips, 2021; Mason et al., 2020). Cependant, d'autres voies moléculaires pourraient participer à l'effet des psychédéliques. Les voies de la Phospholipase A₂, de la β -arrestine et la signalisation ERK1/2 semblent également impliquées (Nichols, 2016). En outre, certains résultats suggèrent que les récepteurs métabotropiques du glutamate de type 2 et 3 (mGluR2/3), couplés au récepteur 5-HT_{2A}, participeraient aux effets aigus des psychédéliques (J. L. Moreno et al., 2011).

Outre les récepteurs 5-HT_{2A}, les substances psychédéliques présentent une bonne affinité pour d'autres récepteurs qui pourraient participer à la modulation des effets psychotropes recherchés et indésirables. Le tableau 2 ci-dessous, résume le profil d'interaction des quatre psychédéliques classiques avec les principaux systèmes monoaminergiques (Liechti, 2017; Rickli et al., 2015, 2016). Tout d'abord, l'affinité de ces substances pour les récepteurs indiqués est fortement variable. Par exemple, le LSD présente une très bonne affinité pour les

récepteurs 5-HT1A ($K_i \pm SD = 0,003 \pm 0,0005 \mu M$) et 5-HT2A ($K_i \pm SD = 0,004 \pm 0,001 \mu M$), tandis que la mescaline présente une moindre affinité pour les récepteurs 5-HT1A ($K_i \pm SD = 4,6 \pm 0,4 \mu M$) et 5-HT2A ($K_i \pm SD = 6,3 \pm 1,8 \mu M$). Néanmoins, cette différence d'affinité entre les substances est compensée par les doses administrées. Une dose de 100 μg de LSD est suffisante pour induire des effets psychotropes, tandis que des doses de 12 mg pour la psilocine, 40 mg pour la DMT et 300 mg pour la mescaline sont nécessaires. La concentration efficace ou EC_{50} , correspondant à la concentration nécessaire pour produire 50% de l'effet maximal de la substance, est également à considérer. La DMT est la molécule la plus puissante pour activer le récepteur 5-HT2A avec une $EC_{50} (\pm SD)$ de 0,076 ($\pm 0,03$) μM . Enfin, l'efficacité maximale exprimée en pourcentage permet d'apprécier la capacité d'une molécule à activer pleinement un récepteur. Pour le récepteur 5-HT2A, c'est la mescaline qui présente l'efficacité maximale la plus importante : *activation efficacy* % maximum ($\pm SD$) de 56 (± 15) %. En plus du récepteur 5-HT2A, les psychédéliques présentent une affinité pour d'autres récepteurs sérotoninergiques (5-HT1A, 1B, 1D, 1E, 2B, 2C, 5A, 6, 7), pour les récepteurs dopaminergiques (D1, D2 et D3) ainsi que pour les récepteurs adrénergiques (α_{1A} et α_{2A}) (Greń et al., 2023)(Holze et al., 2024; Liechti, 2017; Ray, 2010). Les affinités sont moindres, mais tout de même présentes, pour les récepteurs à l'histamine (H1), TAAR1, et les transporteurs des monoamines (NET, DAT, SERT).

Les différences d'affinité pour ces récepteurs pourraient conduire à des effets variables entre chaque substance. Par exemple, pour le LSD, la psilocine et la DMT, l'affinité pour les récepteurs 5-HT1A ou 5-HT2A est majoritaire par rapport aux autres récepteurs impliqués. Concernant la mescaline, dont la structure chimique est constituée d'un noyau phényléthylamine, l'affinité pour le récepteur adrénergique α_{1A} est majoritaire. Ainsi, avec la mescaline, les doses nécessaires pour activer le récepteur 5-HT2A, entraînant un effet psychédélique, pourraient induire des effets cardiovasculaires plus marqués comparativement aux autres substances. Cependant, la variabilité des effets des substances psychédéliques et leur lien avec les interactions pharmacodynamiques des récepteurs n'est pas encore clairement établie (Halberstadt & Geyer, 2011; Holze et al., 2022; Ley et al., 2023).

		LSD ^a	Psilocin ^b	DMT ^b	Mescaline ^a
5-HT _{1A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.003 ± 0.0005	0.123 ± 0.02	0.075 ± 0.02	4.6 ± 0.4
5-HT _{2A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.004 ± 0.001	0.049 ± 0.01	0.237 ± 0.04	6.3 ± 1.8
5-HT _{2A}	Activation potency EC ₅₀ ± SD (μM)	0.261 ± 0.15	0.721 ± 0.55	0.076 ± 0.03	10 ± 1.8
5-HT _{2A}	Activation efficacy % maximum ± SD	28 ± 10	16 ± 8	40 ± 11	56 ± 15
5-HT _{2B}	Activation potency EC ₅₀ ± SD (μM)	12 ± 0.4	> 20	3.4 ± 3.2	> 20
5-HT _{2B}	Activation efficacy % maximum ± SD	71 ± 31		19 ± 6	
5-HT _{2C}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.015 ± 0.003	0.094 ± 0.009	0.424 ± 0.15	17 ± 2.0
α _{2A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.67 ± 0.18	6.7 ± 1.1	1.3 ± 0.2	> 15
α _{1A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.012 ± 0.002	2.1 ± 0.01	2.1 ± 0.4	1.4 ± 0.2
D ₁	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.31 ± 0.09	> 14	6.0 ± 0.9	> 14
D ₂	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.025 ± 0.0004	3.7 ± 0.6	3.0 ± 0.4	> 10
D ₃	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.10 ± 0.01	8.9 ± 0.8	6.3 ± 2.1	> 17
H ₁	Receptor binding K _i ± SD (μM)	1.1 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0.22 ± 0.03	> 25
TAAR ₁ ^c	Activation potency EC ₅₀ ± SD (μM)	> 20	> 30	> 10	> 10
NET	Receptor binding K _i ± SD (μM)	> 30	13 ± 1.7	6.5 ± 1.3	> 30
NET	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	> 100	14 (10–19)	3.9 (2.8–5.3)	> 100
DAT	Receptor binding K _i ± SD (μM)	> 30	> 30	22 ± 3.9	> 30
DAT	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	> 100	> 100	52 (37–72)	> 100
SERT	Receptor binding K _i ± SD (μM)	> 30	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.6	> 30
SERT	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	> 100	3.9 (3.1–4.8)	3.1 (2.4–4.0)	> 100
Dose ^d	Mg	0.1	12	40	300

Tableau 2 : Affinités (K_i), puissances d'effet (EC₅₀) et efficacité (% E_{max}) respectives des psychédéliques classiques. Affinités pour les récepteurs humains sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, TAAR1 ainsi que les transporteurs des monoamines. D'après Liechti, 2017.

En se référant aux données du tableau 3, l'affinité de la DMT et de la 5-MeO-DMT est notable pour plusieurs récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ et 5-HT₇), mais également pour les récepteurs adrénergiques (α_{1A}, α_{1B}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β₂), les transporteurs des monoamines (SERT et NET) et les récepteurs dopaminergiques (D₁, D₂, D₃, D₄). Cependant, des différences d'affinité sont observées entre les deux substances. La 5-MeO-DMT présente une affinité 10 à 100 fois supérieure à celle de la DMT pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ et 5-HT₇, D₂ et D₃. À l'inverse, la DMT montre une affinité 10 à 100 plus élevée que celle de la 5-MeO-DMT pour les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, α_{2B} et α_{2C}.

Dans son profil pharmacologique, la 5-MeO-DMT présente une affinité élevée (K_i < 10 nM) pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} et 5-HT₇ par rapport aux autres récepteurs. La DMT affiche un profil d'affinité plus marqué (K_i < 200 nM) pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B} que pour les autres récepteurs. De plus, la DMT montre une faible affinité pour le récepteur σ₁.

Receptor	5-MeO-DMT	DMT
Serotonin (5HT) receptors		
5HT _{1A}	1.9	183
5HT _{1B}	7.4	129
5HT _{1D}	6.3	39
5HT _{1E}	360.2	517
5HT _{2A}	2011	127
5HT _{2B}	3884	184
5HT _{2C}	538	360
5HT _{5A}	276.6	2135
5HT ₆	35.5	464
5HT ₇	3.9	206
Dopamine (D) receptors		
D1	79.5	271.1
D2	356.2	>10000
D3	497.6	>10000
D4	3120	>10000
D5	>10000	>10000
Norepinephrine receptors		
α1A	79.5	1745
α1B	356.2	973.7
α2A	497.6	1561
α2B	3120	257.7
α2C	>10000	258.6
β2	2032	>1000
Sigma receptors		
σ1	>10000	5209
σ2	>10000	>10000
Transporters		
SERT	2032	6000
DAT	>10000	>10000
NET	2859	>10000

Tableau 3 : Affinités de la DMT et de la 5-MeO-DMT pour différentes cibles. Les valeurs de Ki (exprimées en nanomolaires [nM]) pour les récepteurs et transporteurs des monoamines et les récepteurs sigma, ont été déterminées dans des lignées cellulaires les surexprimant. Pour la 5-MeO-DMT, les données sont issues de (Ray, 2010) et pour la DMT, les données issues de (Ray, 2010) et de (Keiser et al., 2009). D'après Ramaekers et al., 2025

Cependant, les données d'affinités présentées dans le tableau 3, proviennent d'études distinctes : Ray (2010) pour la 5-MeO-DMT et principalement Keiser et al. (2009) pour la DMT. Des différences méthodologiques entre expériences évaluant l'affinité (choix des

ligands, techniques expérimentales, tissus, espèces, conditions expérimentales) peuvent expliquer des résultats hétérogènes et rendre difficile leur comparaison.

Par exemple, Ray (2010), qui semble être la seule étude comparant dans des conditions identiques les profils d'affinité de la DMT et de la 5-MeO-DMT, rapporte des affinités similaires pour le récepteur 5-HT_{2A} entre la 5-MeO-DMT ($K_i = 2011$ nM) et la DMT ($K_i = 2323$ nM). Cependant, la 5-MeO-DMT présente une affinité élevée pour le 5-HT_{1A} ($K_i = 1.9$ nM), tandis que la DMT ne montre pas d'affinité particulière pour ce récepteur ($K_i > 10.000$ nM). Ces données concernant la DMT diffèrent fortement de celles présentées dans le tableau 3 issues de (Keiser et al., 2009) où l'affinité de la DMT pour le 5-HT_{1A} ($K_i = 183$ nM) est similaire à celle du 5-HT_{2A} ($K_i = 127$ nM).

D'autres études, rapportent des profils différents. Par exemple, Rickli et al., (2016) montrent une affinité supérieure de la DMT pour le récepteur 5-HT_{1A} ($K_i = 75,70$ nM) par rapport au 5-HT_{2A} ($K_i = 237$ nM).

Selon Glatfelter et al. (2024), la 5-MeO-DMT présente une affinité pour le 5-HT_{1A} ($K_i = 9,5$ nM) environ 10 fois supérieure à l'affinité pour le 5-HT_{2A} ($K_i = 113$ nM). Tandis que Halberstadt et al. (2012) observent une affinité de la 5-MeO-DMT pour le 5-HT_{1A} ($K_i = 3,0$ nM), 300 fois supérieure à celle du 5-HT_{2A} ($K_i = 907$ nM). Enfin, Ray (2010) indiquent une affinité pour le 5-HT_{1A} ($K_i = 1.9$ nM) environ 1000 fois supérieure à celle du 5-HT_{2A} ($K_i = 2011$ nM).

Des études récentes ont exploré les aspects fonctionnels des profils pharmacologiques de ces deux substances en considérant la puissance (concentration efficace EC_{50}) exprimée en nM et l'efficacité (E_{max}) exprimée en % par rapport à l'activité de la sérotonine.

Les données issues de (Warren et al., 2024) et représentées sur la figure 7 montrent que, pour le 5-HT_{2A}, la puissance et l'efficacité de la 5-MeO-DMT ($EC_{50} = 24,83$ nM ; $E_{max} = 85,5\%$) sont meilleures que celles de la DMT ($EC_{50} = 94,41$ nM ; $E_{max} = 67,2\%$), tandis que pour le 5-HT_{1A}, la puissance de la 5-MeO-DMT ($EC_{50} = 25,59$ nM ; $E_{max} = 105,2\%$) est bien supérieure à celle de la DMT ($EC_{50} = 1584,89$ nM ; $E_{max} = 95,1\%$). La 5-MeO-DMT montre une puissance et une efficacité proches pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Pour la DMT, une meilleure puissance mais une plus faible efficacité est observée le 5-HT_{2A} par rapport au 5-HT_{1A}.

D'autres études confirment que la 5-MeO-DMT possède un bon profil de puissance et d'efficacité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} ($EC_{50} = 3,4$ nM ; $E_{max} = 115\%$),

5-HT_{2A} ($EC_{50} = 8,9 \text{ nM}$; $E_{\max} = 95,3\%$), 5-HT_{2B} ($EC_{50} = 10,5 \text{ nM}$; $E_{\max} = 73,0\%$) et 5-HT_{2C} ($EC_{50} = 7,1 \text{ nM}$; $E_{\max} = 92,3\%$) (Glatfelter et al., 2024). Certaines études indiquent même une meilleure puissance pour la 5-MeO-DMT sur le 5-HT_{2A} ($EC_{50} = 1,85 \text{ nM}$; $E_{\max} = 82\%$) que sur le 5-HT_{1A} ($EC_{50} = 3,92 \text{ nM}$; $E_{\max} = 98\%$), (Cameron et al., 2021).

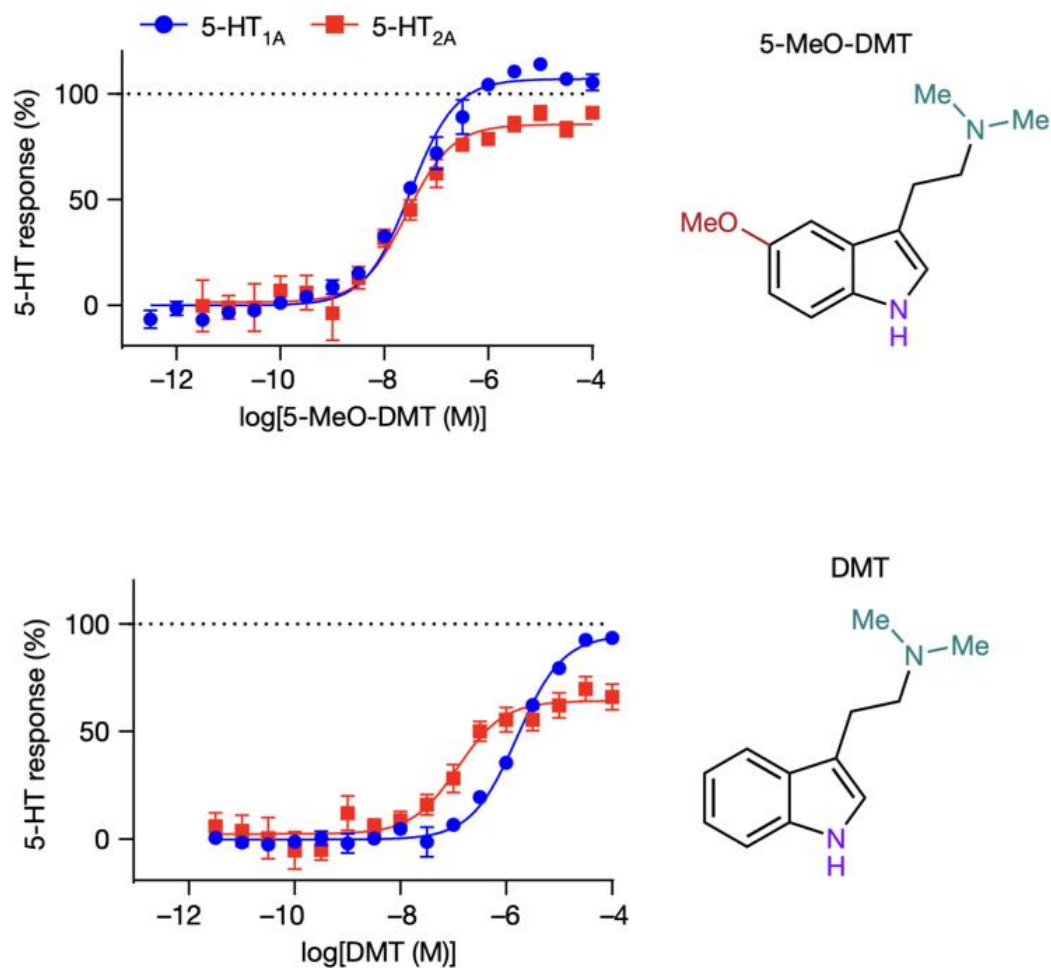


Figure 7 Activité de la DMT et 5-MeO-DMT sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Activation G_i1 médiée par le récepteur 5-HT_{1A} (bleu) et activation G_q médiée par le récepteur 5-HT_{2A} (rouge), déterminé par BRET. Les données sont normalisées par rapport à la 5-HT. D'après Warren et al., 2024

En conclusion, bien que les profils pharmacologiques de la DMT et de la 5-MeO-DMT partagent certaines similitudes, leurs différences en termes d'affinité, de puissance et d'efficacité, en particulier pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, pourraient expliquer des effets neuropsychopharmacologiques distincts en termes d'expériences subjectives mais aussi

d'effets antidépresseurs. Cependant, la variabilité des données entre les études souligne la nécessité de recherches supplémentaires, menées dans des conditions homogènes, pour confirmer ces observations et les comparer avec d'autres psychédéliques.

- Neuroplasticité :

De nombreuses études chez l'animal ont mis en évidence la capacité des psychédéliques à induire de la neuroplasticité, c'est-à-dire la faculté du cerveau à se réorganiser et à récupérer après des traumatismes, des lésions ou des troubles émotionnels. Ils favorisent également la neurogenèse, caractérisée par la création de nouveaux neurones. Dans les troubles dépressifs, ces mécanismes de neuroplasticité et de neurogenèse peuvent être altérés, et restaurés par des approches pharmacologiques (Micheli et al., 2018; Sahay & Hen, 2007).

Plusieurs éléments suggèrent que la neuroplasticité jouerait un rôle central dans l'effet antidépresseur des psychédéliques. Cependant, bien que ces substances aient montré une capacité à induire la formation de nouvelles connexions synaptiques, de nouvelles dendrites, de nouveaux neurones ainsi qu'à stimuler l'expression des gènes associés, le lien de causalité entre ces mécanismes et l'amélioration des troubles dépressifs est encore hypothétique (Calder & Hasler, 2023; Liao et al., 2024).

Ces mécanismes de neuroplasticité impliquent la croissance de nouvelles épines dendritiques, une complexification de l'arbre dendritique et la formation de nouvelles synapses, de manière rapide, fonctionnelle et durable (Lima da Cruz et al., 2019; Ly et al., 2018; Shao et al., 2021; Vargas et al., 2023). L'hypothèse principale expliquant ces effets repose sur l'affinité des psychédéliques pour les récepteurs 5-HT_{2A}. Comme représenté sur la figure 8, l'activation de ces récepteurs stimule la libération de glutamate, qui se fixe ensuite sur les récepteurs glutamatergiques AMPA post-synaptiques, induisant une entrée de calcium intracellulaire par l'intermédiaire de ce récepteur ionotrope. Parallèlement, en stimulant la voie de signalisation associée à la phospholipase C (PLC), les psychédéliques entraînent une accumulation intracellulaire supplémentaire de Ca²⁺, favorable à la sécrétion de BDNF. Ce dernier se fixe sur les récepteurs TrkB et stimule la signalisation mTOR dont la cascade de signalisation conduit à l'expression de gènes associés à la neuroplasticité (Aleksandrova & Phillips, 2021; Calder & Hasler, 2023; Vollenweider & Kometer, 2010).

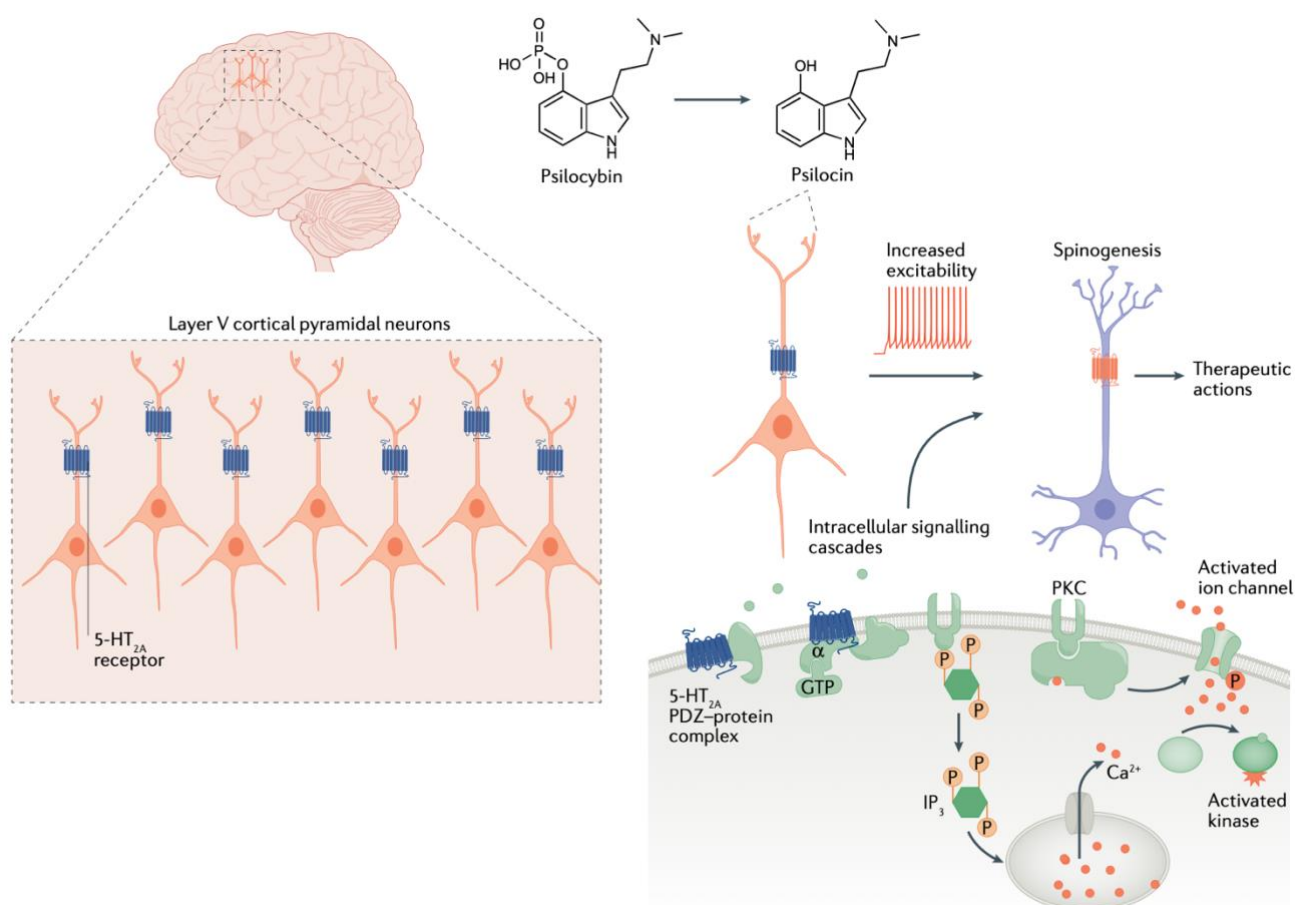


Figure 8 Modèle du mécanisme d'action des psychédéliques. Les récepteurs 5-HT_{2A} sont fortement localisés dans les dendrites apicales des neurones pyramidaux. Les psychédéliques activent les récepteurs 5-HT_{2A}, ce qui déclenche une cascade d'événements conduisant à une augmentation de l'excitabilité neuronale et à l'activation de cascades de signalisation intracellulaire. Il en résulte une augmentation de la plasticité synaptique et de la formation d'épines dendritiques produisant un effet thérapeutique potentiel. D'après Warren et al., 2024.

Par exemple, l'administration de DOI (2 mg/kg ; i.p.) a entraîné une augmentation de la spinogénèse au niveau des neurones pyramidaux corticaux associée à des effets fonctionnels. L'administration du DOI chez des souris KO pour le 5-HT_{2A} a inhibé ces effets sur les épines dendritiques, soulignant le rôle de ce récepteur dans le mécanisme de spinogénèse (de la Fuente Revenga et al., 2021). Par ailleurs, l'effet de type antidépresseur a été attribué à l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}. En effet, l'administration de psilocine (1,5 mg/kg ; i.p.), de DOI (0,1 et 0,25 mg/kg ; i.p.), et de TCB-2 (5 mg/kg ; i.p.) chez la souris a induit des effets de type antidépresseurs, mesurés dans le test de nage forcé (*Forced Swim Test* – FST) et le test de

suspension caudale (*Tail Suspension Test* – TST). Ces effets ont été inhibés par l’administration d’un antagoniste du récepteur 5-HT_{2A}, la volinansérine (Takaba et al., 2024).

Enfin, en intégrant les aspects de neuroplasticité et les effets antidépresseurs, une étude a également mis en évidence le rôle du récepteur 5-HT_{2A}. L’administration de psilocybine (10 mg/kg, i.p.) dans un modèle murin de dépression (induit par l’administration de corticostérone pendant 10 jours) a montré un effet de type antidépresseur à 24 heures mesuré par un test de préférence au sucrose. L’administration de kétansérine et l’administration de psilocybine chez des souris KO pour le récepteur 5-HT_{2A}, ont aboli cet effet anti-anhédonique. De plus, dans cette même étude, l’administration de 5-MeO-DMT (10 mg/kg, i.p.), a induit un effet de type antidépresseur dans le TST ainsi qu’une augmentation de la densité des épines dendritiques, qui ont été inhibés par la kétansérine. Ces résultats suggèrent que le récepteur 5-HT_{2A} est essentiel pour la médiation des effets de type antidépresseurs des psychédéliques, ainsi que pour leurs effets sur la neuroplasticité (Cameron et al., 2023).

Cependant, d’autres mécanismes sont également proposés et remettent en question le rôle central du récepteur 5-HT_{2A} dans les effets de type antidépresseurs et de stimulation de la neuroplasticité. Par exemple, certaines études suggèrent que les psychédéliques, ainsi que les ISRS, peuvent se lier sur un site allostérique des récepteurs TrkB pour moduler les phénomènes de neuroplasticité de manière indépendante des récepteurs 5-HT_{2A} (Moliner et al., 2023). Par ailleurs, partant du constat que certains agonistes 5-HT_{2A} induisent de la neuroplasticité et d’autres non, une étude a mis en évidence le rôle de récepteurs 5-HT_{2A} intracellulaires dans la neuroplasticité. Ces récepteurs, notamment localisés dans l’appareil de Golgi des neurones corticaux, participent au trafic intracellulaire et activent diverses voies de signalisation. Les auteurs ont montré que la liposolubilité des substances sérotoninergiques est corrélée à leur capacité à pénétrer dans les cellules, à activer ces récepteurs intracellulaires, et à induire une neuroplasticité. Une fois activés, ces récepteurs libèreraient du Ca²⁺ intracellulaire et activeraient la voie de la PLC pour favoriser la sécrétion de BDNF (Vargas et al., 2023).

L’administration de psilocybine augmente la formation d’épines dendritiques de manière rapide, fonctionnelle et durable, jusqu’à un mois post-administration, dans le cortex préfrontal de souris. L’utilisation de la kétansérine à une dose de 1mg/kg bloque le « *head-twitch response* » (HTR), un marqueur de l’effet hallucinogène des psychédéliques observé chez les rongeurs et médié par le récepteur 5-HT_{2A} (Shahar et al., 2022). Toutefois l’administration de kétansérine (1 mg/kg, i.p.) ne bloque pas les effets neuroplastiques de la

psilocybine. Les auteurs suggèrent soit un antagonisme incomplet des récepteurs 5-HT2A, soit la mise en place de mécanismes parallèles (Shao et al., 2021).

En outre, une étude a souligné un effet de type antidépresseur indépendant des récepteurs 5-HT2A. La psilocybine a induit un effet de type antidépresseur jusqu'à 15 jours, mesuré par le test de préférence au sucrose et le test de nage forcé, chez des souris modèle de désespoir chronique (Chronic Despair Model – CDM). Ces effets de type antidépresseurs sont observés avec une administration unique (1 mg/kg) ainsi qu'avec une administration répétée de faibles doses (0.05 mg/kg par jour pendant 6 jours) de psilocybine. L'administration de psilocybine (1 mg/kg) chez des souris KO pour le récepteur 5-HT2A, ainsi que l'utilisation d'antagonistes 5-HT1A, D1 et D2, n'ont pas affecté l'effet de type antidépresseur de la psilocybine, suggérant d'autres mécanismes d'action (Seksaoui et al., 2024).

Une autre étude menée chez des souris, utilisant un modèle de dépression induite par un stress chronique, a révélé qu'une injection de psilocybine (1mg/kg, i.p.) produit un effet de type antidépresseur anti-anhédonique, entre 24 et 48h après son administration. Une administration préalable de kétansérine (2mg/kg, i.p.), n'a pas atténué cet effet, suggérant un mécanisme d'action indépendant du récepteur 5-HT2A. Des enregistrements électrophysiologiques effectués sur des coupes d'hippocampe ont montré une augmentation du ratio AMPA/NMDA, indicateur de la force synaptique excitatrice et de la neuroplasticité. Or, l'administration de kétansérine n'a pas altéré cet effet induit par la psilocybine. De plus, une corrélation positive a été observée entre l'effet anti-anhédonique de la psilocybine et l'augmentation du ratio AMPA/NMDA, établissant ainsi le lien entre neuroplasticité et effets comportementaux. Ces résultats indiquent que l'effet antidépresseur de la psilocybine est associé à une neuroplasticité impliquant les synapses glutamatergiques excitatrices, mais que son mécanisme d'action semble indépendant du récepteur 5-HT2A (Hesselgrave et al., 2021).

Ces quelques études suggèrent que les psychédéliques pourraient induire de la neuroplasticité de manière indépendante du récepteur 5-HT2A. Si cette neuroplasticité est responsable de l'effet thérapeutique des psychédéliques, alors un tel effet pourrait survenir à faible dose, voire sans effet hallucinogène. Cette hypothèse ouvre la voie au développement de substances ciblant les caractéristiques de cette neuroplasticité, sans engendrer d'effets psychotropes aigus caractéristiques. Face à ces mécanismes rapides de réorganisation neuronale structurelle et fonctionnelle, le terme de « psychoplastogène » a été proposé pour désigner les psychédéliques, la kétamine et des substances apparentées ayant cette propriété (Olson, 2018).

Toutefois l'implication des récepteurs 5-HT2A et des effets psychotropes aigus dans les processus thérapeutiques reste une question débattue. En particulier, certains aspects de l'expérience psychédélique, évalués chez l'Homme, sont corrélés à une réduction des scores de dépression. Parmi eux figurent les dimensions « prise de conscience », « sentiment océanique », ou « percée émotionnelle » (Carhart-Harris, et al., 2018; Goodwin et al., 2025)

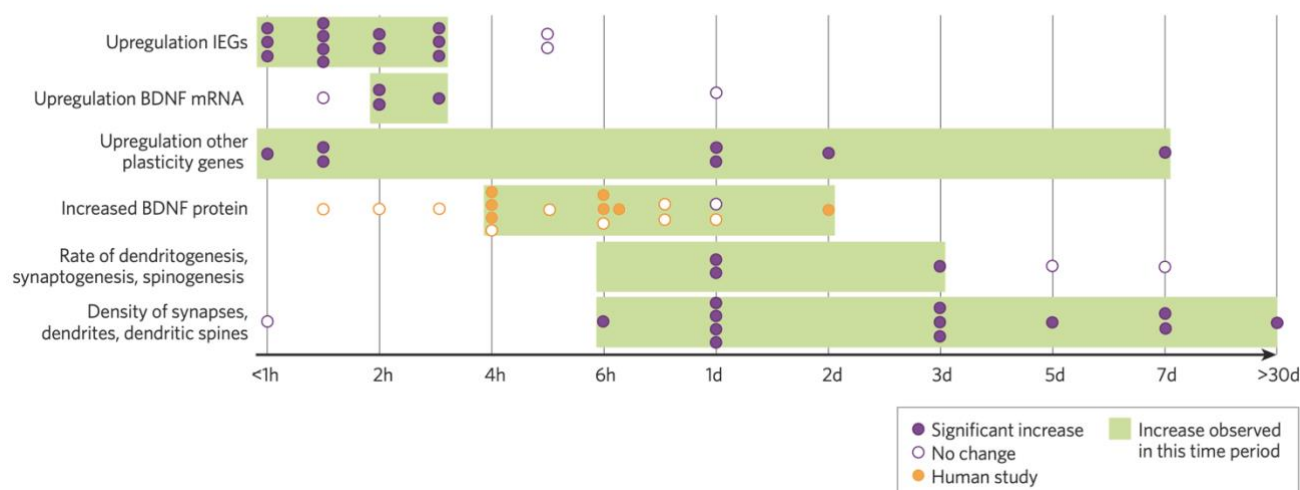


Figure 9 Chronologie des changements dans la neuroplasticité après un traitement par une dose unique de psychédéliques. Un point représente une étude et un moment. Les études chez l'Homme sont indiquées en jaune ; les études chez l'animale et in vitro sont indiquées en violet. Les cercles pleins représentent une augmentation significative des marqueurs étudiés, tandis que les cercles vides indiquent l'absence de changement. BDNF = facteur neurotrophique dérivé du cerveau, IEGs = gènes précoces immédiats. D'après Calder & Hasler, 2023

Très récemment, une étude a montré que les psychédéliques rouvrent des périodes critiques de neuroplasticité, notamment celles liées à l'apprentissage de la récompense sociale chez la souris. Ces périodes critiques sont des phases de développement où la plasticité cérébrale est particulièrement importante et sensible aux stimuli environnementaux. Les psychédéliques favorisent une réouverture des comportements dirigés vers l'apprentissage de récompenses sociales. Les auteurs suggèrent que les psychédéliques entraînent une métaplasticité, c'est-à-dire une capacité à moduler la plasticité en fonction des stimuli, plutôt qu'une hyperplasticité incontrôlée. Cette réouverture serait proportionnelle à la durée des effets subjectifs de ces substances. Une analyse transcriptomique (RNA-seq) a révélé des modifications de l'expression de gènes impliquées dans la modulation de la matrice

extracellulaire, dont la dégradation temporaire induite par les psychédéliques, serait essentielle pour ouvrir cette fenêtre de métaplasticité (Nardou et al., 2023).

Comme l'illustre sur la figure 9, les psychédéliques ouvriraient une « fenêtre de plasticité » quelques heures après leur administration, et s'étendrait sur plusieurs jours. Les modifications structurelles induites pourraient se maintenir au-delà de cette période (Calder & Hasler, 2023).

d) Études de neuro-imagerie

Au-delà du niveau cellulaire, les psychédéliques agissent au niveau fonctionnel, en modulant l'activité de certaines régions cérébrales. Cela a des conséquences au niveau des réseaux cérébraux en influençant la connectivité fonctionnelle des régions entre elles. Cette connectivité fonctionnelle, définie comme une coactivation temporelle entre régions distinctes, est mesurée grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) en s'appuyant sur le signal BOLD (*blood-oxygen-level dependent*). Plusieurs études montrent que les psychédéliques induisent une hyperconnectivité globale entre plusieurs régions cérébrales.

Par exemple, suite à l'administration de 75µg de LSD, une connectivité fonctionnelle globale plus élevée entre plusieurs régions a été retrouvée comparativement au placebo. Cette augmentation de connectivité sous LSD a été principalement retrouvée entre les zones corticales de haut niveau, plus précisément au niveau du cortex frontal, pariétal et temporal inférieur ainsi qu'au niveau du thalamus. En comparant avec une carte cérébrale de distribution des récepteurs 5-HT_{2A}, les auteurs ont observé au sein de ces régions un lien entre une connectivité accrue et une densité élevée des récepteurs 5-HT_{2A}. De plus, dans un but d'explorer les corrélats neuronaux des états de conscience sous psychédéliques, les auteurs ont étudié le lien entre l'effet psychotrope et l'activité cérébrale. Ils ont mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de la connectivité globale sous LSD, et plus précisément l'augmentation de la connectivité des régions de la jonction bilatérale temporo-pariétale et du cortex insulaire, avec l'intensité de l'expérience psychédélique et plus particulièrement concernant le facteur « dissolution de l'ego » (Tagliazucchi et al., 2016). Une autre étude a permis de mettre en évidence que cette hyperconnectivité est également retrouvée entre les régions corticales sensorielles et les autres régions cérébrales corticales et sous-corticales. C'est par exemple le cas des aires corticales visuelles où le « *cerebral blood flow* » (CBF) est augmenté au niveau du cortex visuel, suite à l'administration de LSD, comparativement au placebo. De plus, une

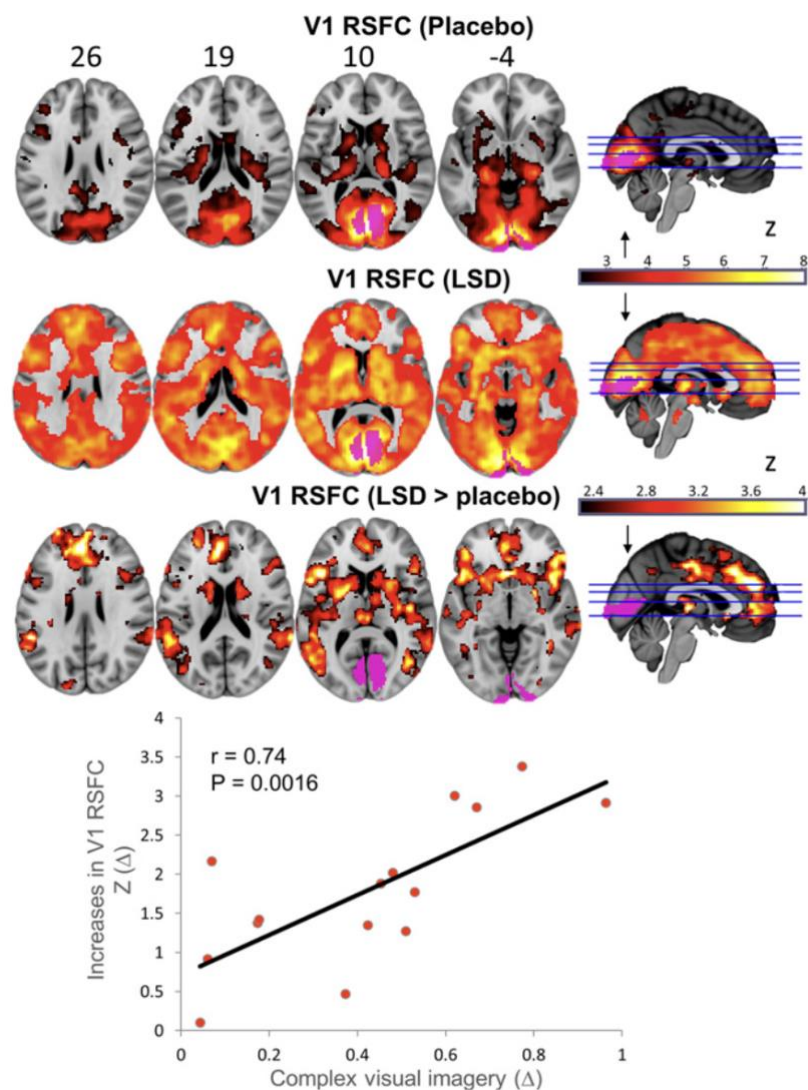


Figure 10 Effet du LSD sur la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (RSFC) du cortex visuel primaire (V1). Différences de connectivité fonctionnelle entre le V1 (en violet) et le reste du cerveau sous placebo et sous LSD. Le graphique du bas illustre la corrélation entre l'augmentation de la RSFC de V1 et l'intensité de l'imagerie visuelle induite par le LSD. D'après Carhart-Harris et al., 2016

corrélation a pu être observée entre l'augmentation du CBF sous LSD et l'intensité des effets psychotropes visuels caractérisés par l'item « *Complex visual Imagery* » du questionnaire 11-ASC. Outre ces résultats concernant le CBF, les analyses ont montré une augmentation de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos entre le cortex visuel primaire (V1) et de nombreuses régions corticales et sous-corticales. Cette augmentation de connectivité était positivement corrélée avec l'intensité des effets visuels induits par le LSD. Une présentation de ces résultats est illustré sur la figure 10 (Carhart-Harris et al., 2016).

Le thalamus est également une région fortement impliquée dans les effets des psychédéliques. Une étude menée sur 20 participants souligne une connectivité cérébrale accrue entre le thalamus et les autres régions cérébrales, principalement les régions corticales, suite à l'administration de 100 µg LSD. En effet, sur 130 régions analysées, 104 voyaient leur connectivité accrue avec le thalamus, comme représenté sur la figure 11. Plus précisément, la connectivité accrue entre le thalamus et le gyrus fusiforme droit était positivement corrélée à l'intensité des effets visuels mesurée avec l'item « visionary restructuralization » de l'échelle 5D-ASC. Quant à elle la connectivité accrue entre le thalamus et l'insula droite était positivement corrélée à l'intensité des effets auditifs mesurés par l'item « auditory alterations » de l'échelle 5D-ASC (Müller et al., 2017).

LSD > Placebo

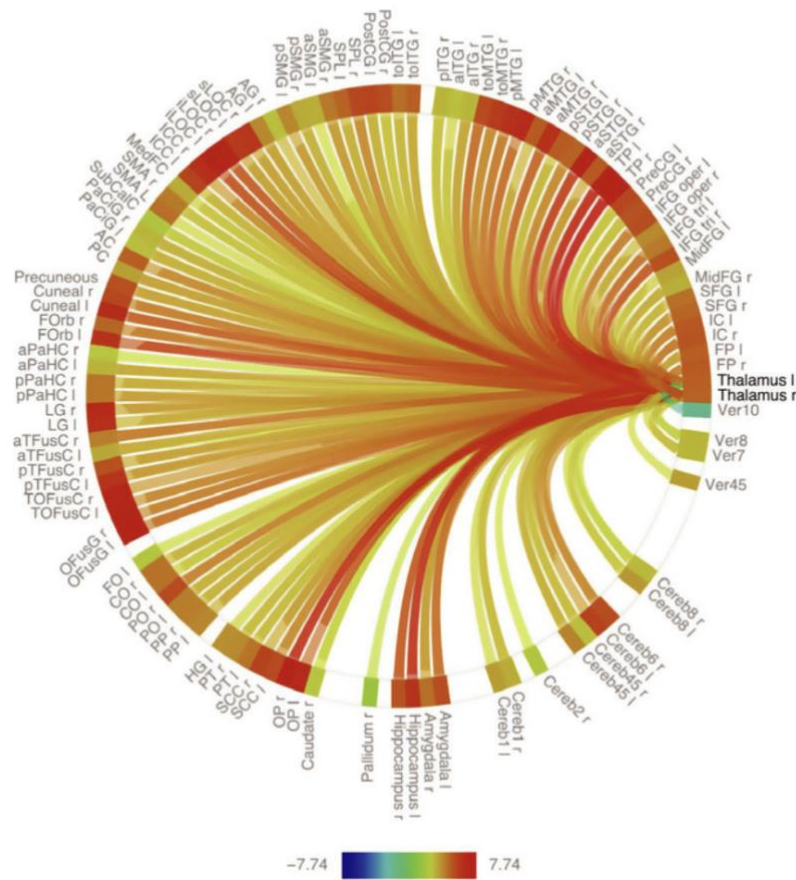


Figure 11 Connectome montrant les différences de connectivité sous LSD par rapport au placebo.

Analyse « ROI-to-ROI » en utilisant le thalamus droit et gauche comme sources distinctes et les régions d'intérêt couvrant l'ensemble du cerveau comme cibles. Le LSD a augmenté de manière significative la connectivité fonctionnelle entre le thalamus gauche ou droit et 104 des 130 zones d'intérêt étudiées par rapport au placebo. D'après Müller et al., 2017

Toutefois, malgré cette hyperconnectivité globale retrouvée entre plusieurs régions cérébrales, une diminution de la connectivité est également observée au sein des réseaux. Par exemple, une étude portant sur la DMT montre une connectivité accrue au niveau global, accompagnée d'une diminution de la ségrégation des réseaux entre eux. Cependant, une diminution de la connectivité au sein même de certains réseaux est observée, comme c'est le cas pour le réseau mode par défaut (DMN - *default mode network*) (Timmermann et al., 2023).

Le réseau mode par défaut, représenté sur la figure 12, constitué entre autres du cortex préfrontal médian (mPFC), du cortex cingulaire postérieur, et du gyrus angulaire, est fortement impliqué dans les effets des psychédéliques. À l'état de repos les zones impliquées dans le réseau mode par défaut présentent une connectivité importante entre elles, mais une connectivité faible avec les autres régions cérébrales. Dans les processus de rêverie ou de rumination, ainsi que dans certaines pathologies psychiatriques, comme dans la dépression, une activité accrue de ce réseau mode par défaut est observée. Au contraire, sous psychédélique, la connectivité au sein du réseau mode par défaut est diminuée tandis que la connectivité avec d'autres régions cérébrales est facilitée (Gattuso et al., 2023). Certaines études montrent une corrélation entre la désintégration du réseau mode par défaut et l'intensité de l'expérience psychédélique, en particulier le facteur de dissolution de l'ego (Carhart-Harris et al., 2016).

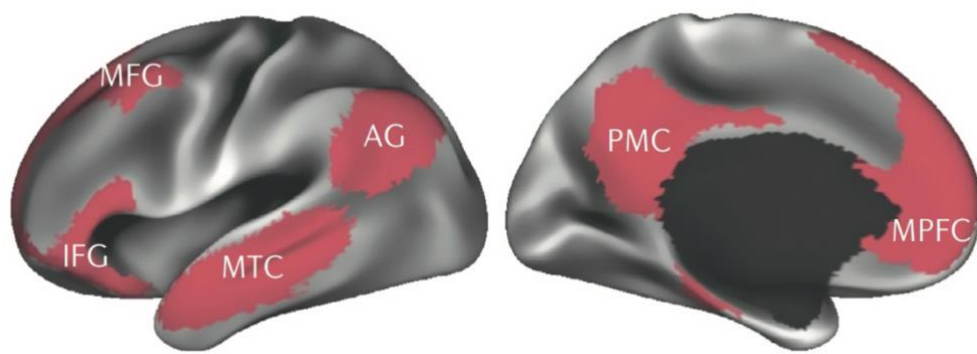


Figure 12 Régions cérébrales du Réseau Mode par Défaut. Ces régions sont le cortex postéro-médian (PMC), le cortex préfrontal médian (MPFC), le gyrus angulaire (AG), le cortex temporal moyen (MTC), le gyrus frontal moyen (MFG) et le gyrus frontal inférieur (IFG). D'après (Gattuso et al., 2023)

Devant ces modulations de connectivité fonctionnelle induits par les psychédéliques, différents modèles neurocognitifs tentent de fournir des explications sur les corrélats cérébraux sous-tendant les expériences psychédéliques et leurs éventuelles implications thérapeutiques. Deux principaux modèles, impliquant différents réseaux cérébraux se dégagent : le modèle REBUS et le modèle cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC).

Le modèle REBUS (*relaxed beliefs under psychedelics*), développé en 2019, repose sur la théorie de l'entropie cérébrale et la théorie du codage prédictif issue de l'hypothèse du

cerveau bayésien (Carhart-Harris & Friston, 2019). Selon ce modèle, en induisant une modulation de la connectivité fonctionnelle, notamment au sein du réseau mode par défaut, les psychédéliques perturbent l'organisation hiérarchique du cerveau en réduisant les contraintes imposées par les couches corticales de haut-niveau, c'est-à-dire en réduisant le contrôle descendant (*top-down*). Cette diminution du contrôle cortical, induit une augmentation du flux des informations ascendantes (*bottom-up*), provenant des régions sous-corticales plus profondes, telles que l'amygdale, le thalamus, l'hippocampe, ainsi que des cortex sensoriels. Dans une perspective bayésienne, ce relâchement hiérarchique altère le codage prédictif, en augmentant les erreurs de prédiction. Cet état de cerveau entropique, caractérisé par une activité cérébrale plus chaotique, imprévue et flexible, favoriserait une modulation des croyances et des représentations antérieures, notamment celles pathologiques (Carhart-Harris et al., 2014).

Le modèle Cortico-Striato-Thalamo-Cortical (CSCT) appliqué à l'étude des psychédéliques a été développé à partir de 2001 (Vollenweider & Geyer, 2001). Il repose sur l'hypothèse de boucles de rétroaction entre le cortex et des régions sous-corticales, impliquant le striatum et le thalamus. Le thalamus agit comme un portail sensoriel, filtrant et relayant le flux d'informations provenant des organes sensoriels en direction des couches corticales. Les psychédéliques, via leur action sur les récepteurs 5-HT_{2A}, situés notamment au niveau des neurones pyramidaux de la couche V du cortex préfrontal, stimulent des neurones glutamatergiques qui projettent vers le striatum ventral. Ces projections activent des neurones GABAergiques du striatum, qui projettent à leur tour vers le pallidum, projetant lui-même des neurones inhibiteurs vers le noyau réticulaire thalamique, inhibant le noyau thalamique. La résultante de l'action des psychédéliques est une levée d'inhibition du thalamus, augmentant ainsi le afflux d'informations sensorielles vers les couches corticales. Ces mécanismes expliqueraient les effets sensoriels des psychédéliques, tels que les illusions sensorielles, et participe aux effets sur la cognition et sur l'attention (Doss et al., 2022).

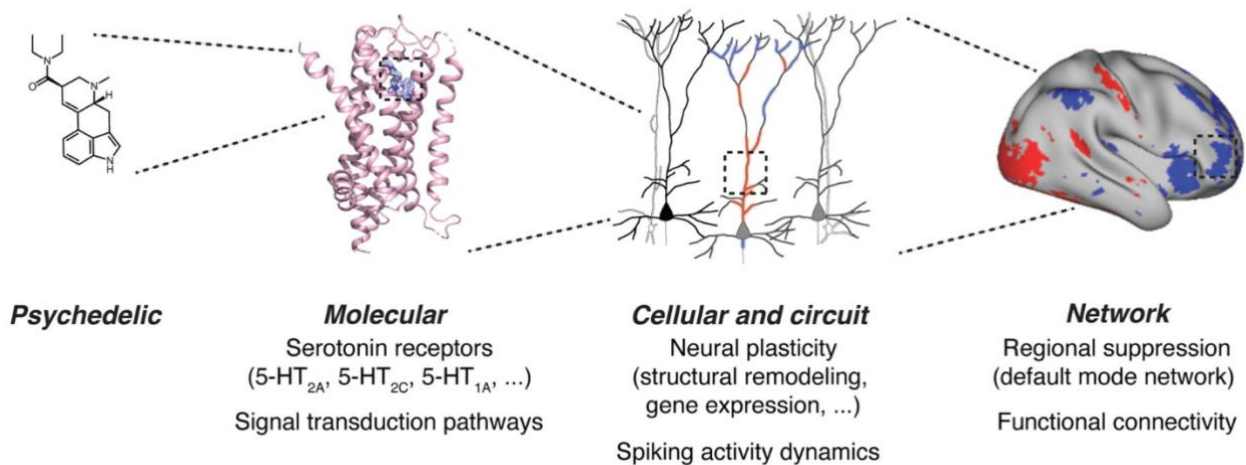


Figure 13 Différents niveau d'action des psychédéliques. Les molécules psychédéliques se lient à des récepteurs, notamment le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}, déclenchant des voies de transduction du signal dans les neurones. À l'échelle cellulaire et des circuits neuronaux, des modifications de la dynamique des potentiels d'action sont retrouvés, ainsi que de la plasticité neuronale, incluant des altérations de l'expression génique et un remodelage des synapses et des dendrites. Au niveau des réseaux cérébraux, ces effets se traduisent par une désintégration transitoire de certains réseaux, notamment le réseau mode par défaut, et par une altération de la connectivité fonctionnelle. D'après Kelmendi et al., 2022

3. Essais cliniques sur les psychédéliques

Suite à la découverte des propriétés psychotropes du LSD en 1943, pendant les années 1960 et 1960, des centaines d'études cliniques portant sur le LSD et autres psychédéliques ont inclus plusieurs milliers de patients. Le laboratoire Sandoz, distribuant le LSD recommandait son utilisation dans les cas des névroses obsessionnelles et des états anxieux, accompagnée d'une psychothérapie. Quelques études ont porté sur le traitement de la dépression ou de l'anxiété liée à la fin de vie, mais la plupart concernaient le traitement de l'alcoolisme. Malgré des résultats encourageants, les méthodologies de ces études présentaient des faiblesses, ce qui limite la généralisabilité de leurs résultats (Geyer, 2024). Au cours des années 1990 et 2000, quelques études cliniques ont été réalisées, mais c'est surtout à partir des années 2010, que le nombre d'études a augmenté. Les études cliniques récentes se sont principalement concentrées sur la psilocybine, en particulier pour le traitement des troubles dépressifs (Nichols & Walter, 2021).

a) Épisode dépressif caractérisé

Une méta-analyse récente (Metaxa & Clarke, 2024), incluant 436 individus, a compilé les données de 7 essais randomisés dans lesquels la psilocybine a été administrée à des patients présentant des symptômes de dépression. Les objectifs principaux de ces études étaient d'évaluer l'efficacité d'une ou deux administrations de psilocybine dans la réduction des scores de dépression (QIDS, MADRS ou BDI). Le groupe contrôle pouvait inclure un placebo inactif, un placebo actif comme la niacine, de faibles doses de la substance psychédélique étudiée, ou un traitement antidépresseur de type ISRS. Les évaluations des symptômes dépressifs ont été réalisés à l'aide d'échelles cliniquement validées, soit par le clinicien, soit par auto-évaluation, entre 2 à 6 semaines après la dernière administration. D'après les résultats de cette méta-analyse, la psilocybine induit une réduction significative des symptômes dépressifs par rapport aux groupes contrôles (Hedges' $g=1,64$; IC 95 % : 0,55 à 2,73 ; $p<0,001$; $I^2=89,7\%$). Des analyses en sous-groupe ont révélé que l'efficacité était supérieure pour le traitement de la dépression secondaire, ainsi que lorsque l'évaluation des symptômes était réalisée avec des auto-questionnaires notamment le *Beck depression inventory*, par rapport aux questionnaires administrés par les cliniciens. Par ailleurs, les faibles doses administrées (10-15mg) ne

montraient pas de différence significative d'effet par rapport aux groupes contrôles, tandis que les fortes doses présentaient une différence significative. Cependant, la comparaison directe entre ces deux groupes de doses ne révélait pas de différence significative, appelant à une interprétation prudente de ces résultats. D'après les auteurs de cette méta-analyse, les études incluses présentaient un faible risque de biais, mais l'hétérogénéité des résultats et la taille réduite des échantillons limitaient l'interprétation des résultats. Les effets indésirables rapportés, incluant une augmentation de la tension artérielle, des céphalées et de l'anxiété, étaient considérés comme mineurs et transitoires. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Deux autres méta-analyses récentes ont évalué l'efficacité de la psilocybine sur les symptômes dépressifs, en s'appuyant sur les mêmes études, mais avec une approche plus ciblée sur les doses ou les effets indésirables (Fang et al., 2024; Perez et al., 2023). Elles mettent en évidence une association entre l'administration de fortes doses de psilocybine et une réduction des symptômes dépressifs. Toutefois, ces travaux soulignent le faible nombre d'essais cliniques et la taille restreinte des échantillons, rendant difficile la démonstration d'un effet dose-réponse robuste.

L'étude clinique de phase 2 la plus récente, et qui n'a pas été incluse dans la méta-analyse décrite ci-dessus (Metaxa & Clarke, 2024), évalue la psilocybine dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé (Raison et al., 2023). Cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle, a inclus 104 participants et a comparé l'administration de 25 mg de psilocybine à 100 mg de niacine, avec un soutien psychologique, en utilisant l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). Le critère de jugement principal concernait l'évolution des symptômes dépressifs mesurés par le score MADRS entre le jour de référence et le 43^e jour. La psilocybine a montré une réduction significative plus importante du score MADRS que le placebo (différence moyenne = -12,3 ; IC 95% : -17,5 à -7,2 ; $P < 0,001$). Des différences significatives ont également été reportées aux jours 8, 15 et 29. Cependant, le taux de rémission comparé entre le groupe psilocybine et le groupe placebo montrait une tendance, mais n'était pas significatif (15,9% ; IC 95% : 1,0 à 30,8 ; $P = 0,05$). Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave reportés sous traitement. Cependant, les effets indésirables associés au traitement étaient significativement plus fréquents dans le groupe psilocybine que dans le groupe niacine avec une incidence relative IR = 1,8 ; IC 95% : 1,3 à 1,8. De plus, quatre effets indésirables considérés comme sévères (migraine, céphalée, illusion persistante et attaque de panique avec paranoïa) ont été reportés dans le groupe psilocybine contre aucun dans le groupe

placebo. Une des principales limites de l'étude est la difficulté à maintenir l'aveugle, en raison du manque d'effet psychotrope aigus associés à la niacine.

b) Troubles anxio-dépressifs liés à la fin de vie

Une méta-analyse (Yu et al., 2021) portant sur l'évaluation d'une administration unique de psilocybine dans le traitement des troubles anxieux liés à la fin de vie a inclus 5 études, dont quatre essais randomisés en double aveugle (Agin-Liebes et al., 2020; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Ross et al., 2016) et un essai ouvert (Anderson et al., 2020). Les analyses ont distingué l'anxiété de trait (caractéristique relativement stable) et l'anxiété d'état (émotion passagère). Les résultats concernant l'anxiété de trait montrent des effets durables, avec une réduction significative des scores d'anxiété après administration unique de psilocybine par rapport au placebo, observée dès le lendemain du traitement (Hedges' $g = -0,71$; IC à 95 % : -1,15 à -0,25), à un mois (Hedges' $g = -1,04$; IC à 95 % : -1,66 à -0,42), à trois mois (Hedges' $g = -0,60$; IC à 95 % : -1,16 à -0,05) et à six mois (Hedges' $g = -1,03$; IC à 95 % : -1,54 à -0,52). Concernant l'anxiété d'état, une diminution des symptômes anxieux a été observée avec la psilocybine par rapport au placebo, le lendemain de l'administration et à 1 mois, bien que cet effet ne soit plus statistiquement significatif à trois et six mois. L'étude a également rapporté une augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique induite par la psilocybine, comparativement au placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été reporté.

B. *Set and setting*

1. Définition et historique du concept

Le concept de « *set and setting* » souligne l'influence des variables extra-pharmacologiques sur les effets des psychédéliques. Il peut être traduit par : « dispositions individuelles et contextuelles ». Popularisé en 1964 par Timothy Leary, ce terme distingue deux facteurs. Le *set* correspond aux dispositions de l'individu, incluant son état d'esprit, sa préparation, sa personnalité, ses connaissances, son humeur. Le *setting* correspond aux dispositions contextuelles, c'est-à-dire à l'environnement, aux stimuli sensoriels, aux interactions sociales, et plus largement au contexte socioculturel dans lequel se déroule la consommation. Timothy Leary, Richard Alpert et Ralph Metzner ont diffusé ce terme au grand public dans leur livre *The Psychedelic Experience*. Ce manuel fournit des conseils de préparation pour une expérience psychédélique en décrivant les substances et les doses appropriées, la gestion du contexte et les soins à apporter les jours après la séance (Leary et al., 1964). Ainsi selon ce concept, une bonne préparation individuelle et contextuelle permettrait de vivre une expérience positive, tandis qu'un manque de préparation ou un contexte inconfortable conduirait à une expérience confuse et désagréable (Borkel et al., 2024).

Ce terme permet de condenser des informations déjà établies. L'influence de facteurs extra-pharmacologiques sur l'état psychique des consommateurs de psychotropes était déjà reconnue. Par exemple, des membres du club des Hashischins comme Théophile Gautier, Charles Baudelaire, Jacques Joseph Moreau de Tours, Alexandre Dumas ou encore Victor Hugo se livraient à des expériences avec de la résine de cannabis ingérée et exploraient ces états modifiés de conscience à visée artistique et scientifique (Hartogsohn, 2017). Le médecin Jacques Joseph Moreau de Tours soulignait déjà l'importance du contexte, du lieu, mais également des paroles, des objets de l'environnement, dans les effets du haschich sur le vécu émotionnel. Il mettait aussi en avant l'importance de l'influence de la musique qui modulait l'expression de divers sentiments :

« La musique la plus grossière, les simples vibrations des cordes d'une harpe ou d'une guitare vous exaltent jusqu'au délire ou vous plongent dans une douce mélancolie. J'ai constaté ces effets sur plusieurs personnes. J'ai été témoin de leurs cris de joie, de leurs chants et aussi de leurs larmes et de leurs lamentations, de leur profond abattement ou de leur folle gaieté, suivant le mode harmonique dont on frappait leurs oreilles. » (Moreau, 1845).

À partir des années 1950, les représentations médicales concernant les substances psychédéliques étaient variables, ce qui entraînait des utilisations et des contextes d'administrations diversifiés. Par exemple, l'utilisation des psychédéliques comme agents psychotomimétiques, c'est-à-dire mimant la psychose, se faisait souvent sans le consentement des patients, sans préparation du contexte et sans accompagnement particulier (Hartogsohn, 2017). Dans certains cas, ces substances étaient administrées à fortes doses, sans préparation ni mise en place d'un environnement rassurant, dans l'objectif de réaliser des thérapies « de choc », des « cures de dégoût », pour le traitement de l'homosexualité (Dubus, 2020).

À l'inverse, d'autres thérapeutes utilisaient ces substances comme outils psychothérapeutiques en prenant soin des éléments entourant la consommation. Dès 1958, aux États-Unis, Betty Eisner proposait un cadre agréable pour l'administration des psychédéliques pour le traitement de l'anxiété ou de la dépression. Cette approche incluait une augmentation progressive des doses sur plusieurs sessions pour limiter l'anxiété et permettre au patient d'explorer son état psychique en confiance. Les séances se déroulaient dans une pièce agréable et décorée, avec le patient allongé sur un divan et accompagné par le thérapeute. De la nourriture était disponible, de la musique relaxante était diffusée, et différents outils permettant d'amplifier l'expérience. Un miroir pouvait être utilisé pour travailler sur les troubles de l'identité, des photos de famille pour le travail sur le passé, et à la fin des séances, le patient était invité à peindre et dessiner ce qu'il souhaitait. Eisner considérait qu'il était important pour le thérapeute de comprendre l'état inhabituel et hautement subjectif que vivait le patient, en se livrant à des auto-expérimentation avec des doses croissantes de LSD (Eisner & Cohen, 1958). Plus tard, elle élargit le concept de *set & setting* pour y inclure la notion de « matrice » représentant l'environnement du patient avant et après la session. Cela correspond à son lieu de vie, son entourage, sa famille ainsi qu'à son origine socio-culturelle. Bien que les variables de la séance puissent être modifiées, la matrice est plus difficile à influencer mais reste essentielle à considérer. Globalement, Eisner propose des recommandations pour les thérapeutes, telles que l'importance des expériences personnelles, la mise en place d'une relation de confiance avec le patient, une attitude de non jugement et d'empathie. Elle insiste également sur la préparation du sujet (clarifier ses attentes, se libérer des contraintes du quotidien, se renseigner) et de l'espace (décoration, objets du patient, plantes, musique) ainsi que sur l'implication de l'entourage lorsque cela est possible (Eisner, 1997).

Au cours des années 60, le concept de *set & setting* s'est popularisé hors du milieu clinique. Avec le mouvement hippie, la consommation de LSD s'est répandue avec les

techniques de *set & setting* utilisées pour des personnes vivant des expériences difficiles. Certains groupes de musique ou d'artistes ont cherché à orienter les effets psychotropes, en employant la musique, les décors et les lumières (Smith et al., 2014).

Plus tard, le concept de *set & setting* a été élargi à d'autres substances pour souligner que les facteurs pharmacologiques ne sont pas les seuls à influencer le développement d'une consommation à risque ou d'une addiction. Les facteurs individuels et environnementaux jouent également des rôles importants (Zinberg, 1984).

2. Influence du *set and setting*

a) Effets psychotropes subjectifs

Le concept de *set & setting* fait référence aux variables extra-pharmacologiques qui influencent l'expérience psychédélique. Ainsi, d'après sa définition, certains facteurs permettraient de moduler les effets pour induire des expériences agréables ou désagréables. Les connaissances concernant ces influences sont souvent empiriques et se transmettent au travers de rituels et de pratiques diverses. L'étude de ces facteurs est essentielle pour comprendre les mécanismes de modulation de ces effets. Ceci est d'autant plus important dans le cadre d'essais cliniques qui se développent avec les psychédéliques.

L'intention de la consommation et les croyances du consommateur vont influencer la qualité de l'expérience vécue (Neitzke-Spruill & Glasser, 2018). D'autre part, la psychologie de l'individu, évalué par les traits de personnalité est également un facteur déterminant de la subjectivité de l'expérience. Par exemple, des traits de personnalité tels que « l'absorption », « l'ouverture », « l'acceptation » ou « l'abandon » sont plus susceptibles de produire des expériences mystiques (Aday et al., 2021). Une autre étude souligne également que le trait de personnalité « absorption », ainsi qu'une préparation adéquate avec l'élaboration d'une intention claire peut influencer l'effet psychotrope en induisant plus d'effets visuels et plus de probabilité d'expérience mystique (Haijen et al., 2018).

La musique a sa place dans plusieurs essais cliniques portant sur les psychédéliques qui utilisent des playlists pour accompagner les patients. Les psychédéliques peuvent amplifier la sensibilité à la musique et plus particulièrement certaines émotions comme des sentiments d'émerveillement, de tendresse ou de transcendance (Kaelen et al., 2015). Des styles de

musique, des structures particulières, des sonorités diverses peuvent influencer les effets psychotropes. Par exemple, des musiques basées sur des harmoniques induisent des scores plus élevés d'expérience mystique que de la musique classique occidentale (Strickland et al., 2021). Ces vécus émotionnels influencés par différents types de musique peuvent notamment être expliqués au niveau fonctionnel avec l'imagerie cérébrale. Par exemple, une étude a montré que le LSD couplé à de la musique augmente la connectivité entre le cortex parahippocampique et le cortex visuel. Cette connectivité accrue pourrait participer à l'accroissement des émotions, des visions ainsi qu'aux expériences de synesthésie induites par le LSD (Kaelen et al., 2016)

Par le contrôle de différentes variables, ces études récentes, permettent de confirmer les intuitions à propos de l'influence du *set & setting* sur la subjectivité des expériences psychédéliques. La préparation de l'individu avec l'élaboration d'une intention, ses traits de personnalité, le contexte de consommation, ainsi que la musique peuvent moduler les effets en augmentant les effets visuels ou la survenue d'expériences mystiques.

b) Effets thérapeutiques

Certaines études récentes portant sur de larges populations ont tenté d'analyser des variables du *set & setting* présentes lors de consommation de psychédéliques qui pouvaient être associées à des améliorations des scores de bien-être. Plusieurs variables ont été identifiées comme par exemple le fait de se sentir à l'aise au cours de la consommation (Haijen et al., 2018). La motivation au développement personnel, un contexte naturel, un accompagnement (Borkel et al., 2024) ainsi que des activités de préparation, comme le yoga ou une consultation psychologique ont également montré une association avec une amélioration des scores de bien-être (Perkins et al., 2021). Ces résultats suggèrent que les effets thérapeutiques des psychédéliques pourraient être amplifiés par la gestion des variables extra-pharmacologiques.

Une étude récente a analysé l'influence de la musique lors de l'administration de psilocybine en milieu clinique, chez 19 individus souffrant de dépression résistante. Les sensibilités individuelles vis-à-vis de la musique, mesurées par des scores d'appréciation, de sentiment de résonance de la musique avec l'état émotionnel, ou d'ouverture à l'expérience musicale, présentaient des corrélations avec les scores obtenus à l'échelle 11D-ASC, mesurant l'intensité de l'expérience psychédélique. Ces corrélations positives concernaient en particulier les dimensions « mystique » et « prise de conscience » de l'expérience psychédélique. De manière intéressante, cette étude a également permis de mettre en évidence une corrélation entre

la sensibilité à la musique et une diminution des scores de dépression mesurés par l'inventaire rapide de la symptomatologie dépressive (QIDS) une semaine après administration (figure 14).

La plupart des études présentées sont observationnelles et rétrospectives. Elles montrent des associations mais sans établir de relations causales. A l'avenir, des essais contrôlés plus rigoureux, pourraient permettre d'évaluer l'impact du *set & setting* sur les effets thérapeutiques des psychédéliques. Par ailleurs, il est intéressant de noter que des liens peuvent être établis entre les effets placebo et le *set & setting*. Les psychédéliques pourraient amplifier les effets du contexte et des attentes, notamment par le biais de la suggestibilité augmentée (Dupuis & Veissière, 2022; Pronovost-Morgan et al., 2023). Cela soulève la question de la variabilité de l'efficacité selon les contextes et les patients.

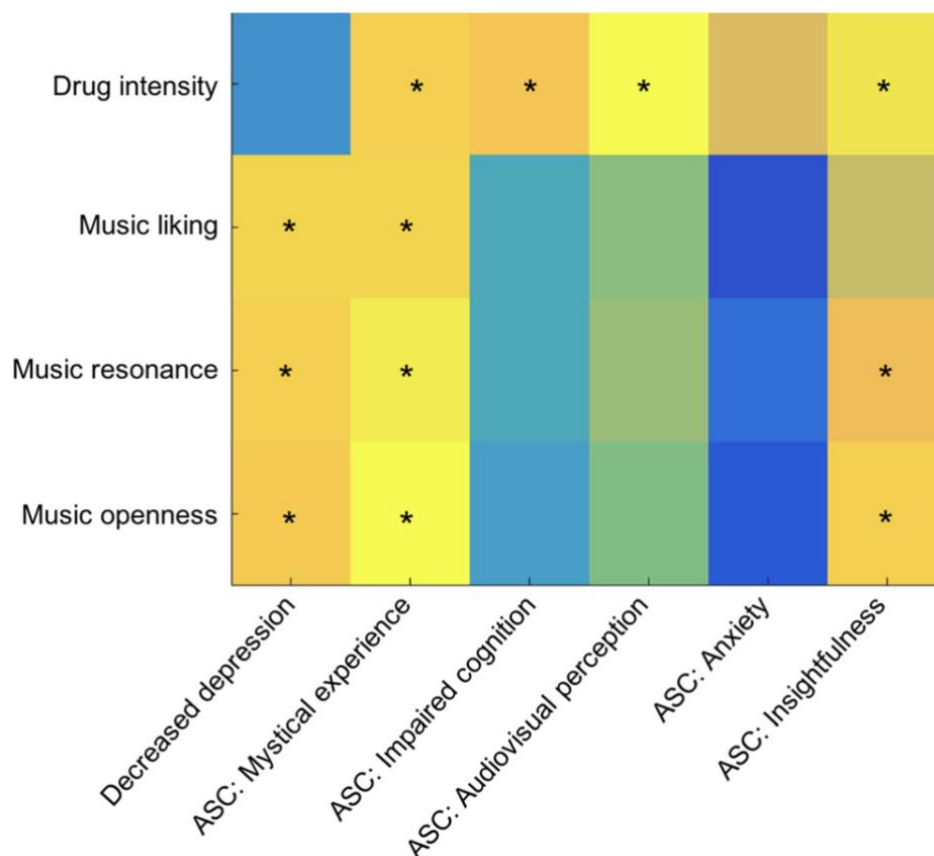


Figure 14 Corrélations entre l'expérience musicale, le score de dépression et les effets psychotropes.

Résultats des tests de corrélation de Pearson entre les évaluations de l'intensité de l'expérience psychédélique et les variables de l'expérience musicale (sur l'axe des ordonnées), avec la diminution de la dépression (mesuré avec l'échelle QIDS, 1 semaine après administration de psilocybine) et l'expérience aigue de la psilocybine (mesurée avec l'échelle ASC) (sur l'axe des abscisses). * = $p < 0,05$. D'après Kaelen et al., 2018

c) Effets indésirables

Les psychédéliques présentent des effets indésirables, de nature somatique et psychologique. Ils peuvent par exemple développer de l'anxiété, de la peur, ou de la dysphorie. Ces expériences difficiles peuvent être liés au contexte qui favorise leur survenue, ou au contraire qui les atténue.

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de développement d'expériences difficiles ou stressantes. Une mauvaise préparation, un état d'esprit négatif, un manque de soutien, un environnement social désagréable, une dose trop importante, un évènement de vie

majeur avant l'expérience ou encore un environnement physique désagréable peuvent entraîner des effets indésirables psychologiques, qui dans certains cas, se prolongent pendant plusieurs jours et nécessitent une aide (Simonsson, Hendricks, et al., 2023). Une étude confirme qu'un manque de confort physique et de soutien social est associé à un plus grand risque d'expériences difficiles (Carbonaro et al., 2016).

La gestion du *set & setting* est essentielle pour limiter la survenue d'expériences difficiles ou anxiogènes. L'échelle SQAЕ (*Setting Questionnaire for the Ayahuasca Experience*) a récemment été développée pour permettre d'évaluer les variables propres au *setting* de l'ayahuasca. Des interactions sociales positives, une confiance envers les encadrants, la présence de décoration, l'infrastructure, le confort, et les instructions claires sont des facteurs associés à la diminution des scores d'expériences difficiles (Pontual et al., 2022). Une préparation individuelle ainsi qu'une intention de consommation dirigée vers des objectifs récréatifs, diminue également le risque de développer une expérience difficile (Haijen et al., 2018). Des effets indésirables psychologiques avec les psychédéliques peuvent parfois être durables. Cependant, une connaissance des doses administrées, peu de difficultés pendant l'expérience aigue, et un cadre supervisé permettent de limiter la durée ou l'intensité des effets indésirables psychologiques (Evans et al., 2023)

L'utilisation des psychédéliques en pratique clinique limite certains effets indésirables. Une sélection des patients avec l'exclusion des patients à risque, une préparation, une supervision adéquate, et une phase d'intégration, offrent un cadre qui optimise la sécurité. Par exemple, sur plus de 1000 administrations réalisées en contexte clinique, seuls neuf évènements indésirables graves ont été rapportés (Romeo et al., 2024). Cependant, certaines interventions médicales comme des examens d'imagerie cérébrale peuvent augmenter l'anxiété (Studerus et al., 2012).

De plus, les psychédéliques tendent à augmenter la suggestibilité ce qui peut placer les patients dans une position de vulnérabilité (Carhart-Harris et al., 2015; Meikle et al., 2024) et favoriser les risques d'abus (Meikle et al., 2024; van Elk & Fried, 2023). L'expérience sous psychédélique peut être façonnée par le contexte, pouvant entraîner des problèmes de suggestibilité, avec la création de faux-souvenirs, une transmission de croyances, ouvrant la porte à des manipulations mentales (Dupuis, 2018; Timmermann et al., 2022). Le

développement d'un cadre éthique pour la supervision psychédélique est crucial pour les utilisations futures (Aicher & Gasser, 2024; Gorman et al., 2021).

3. *Set and setting* en clinique

L'intérêt croissant de la recherche sur les psychédéliques ainsi que l'évolution récente des législations de différents pays tels la Suisse, l'Australie et les États-Unis, laissent entrevoir un développement de l'utilisation clinique des psychédéliques pour différentes indications. Plusieurs essais cliniques de phase 3 sont en cours pour évaluer l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de la dépression (COMPASS Pathways, 2024; Usona Institute, 2024). Les psychédéliques pourraient devenir des médicaments et intégrer le milieu clinique. Néanmoins, les effets psychotropes aigus sont fortement fluctuants et influencés par de nombreux facteurs qui peuvent être difficilement maîtrisables. Les utilisations des psychédéliques sont variables selon les cultures, les contextes, les attentes, mais aussi selon les personnes encadrant les administrations. Au sein des essais cliniques en cours, les conditions globales d'encadrement sont très différentes. Par exemple, l'utilisation de musique ou non, ainsi que les types de musique utilisés peuvent entraîner des effets psychologiques et émotionnels différents.

Cette variabilité d'effets crée un défi pour l'utilisation de ces substances. Pour répondre à l'hétérogénéité des pratiques, plusieurs recommandations concernant l'encadrement ont été publiées. Dès 1958, Eisner détaillait sa pratique en insistant sur la relation thérapeutique, la posture du thérapeute et un cadre agréable (Eisner & Cohen, 1958). En 2008, des recommandations pour la recherche psychédélique ont proposé des conditions permettant de favoriser la sécurité et l'introspection des patients (Johnson et al., 2008). De nombreuses études récentes se sont inspirées de ces consignes. Depuis, d'autres recommandations ont été publiées en se focalisant sur les processus d'intégration de l'expérience (Gorman et al., 2021; Greñ et al., 2023), sur la psychothérapie assistée par psychédéliques (Aicher & Gasser, 2024) ou encore sur les compétences à acquérir pour les thérapeutes administrant des psychédéliques (Phelps, 2017).

C. Similarités et différences pharmacologiques entre la DMT et la 5-MeO-DMT

1. Chez l'Homme

Les effets psychotropes aigus des substances psychédéliques peuvent provoquer des expériences difficiles, nécessitant un soutien psychologique. Les recommandations actuelles préconisent la présence d'un ou deux professionnels pour assurer un accompagnement tout au long des effets aigus (Goodwin et al., 2024; Kirlić et al., 2025). Une caractéristique majeure de la DMT et de la 5-MeO-DMT est leur courte demi-vie, entraînant des effets aigus de durée limitée. Pour la DMT administrée par voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination est estimée à moins de 6 minutes, avec des effets psychotropes aigus d'environ 15 minutes (Vogt et al., 2023). Pour la 5-MeO-DMT, administrée par voie inhalée, ces effets durent entre 13 et 18 minutes (Reckweg et al., 2021a). Ainsi, comparativement au LSD ou à la psilocybine, la DMT et la 5-MeO-DMT présentent un avantage potentiel en termes de durée d'encadrement, ce qui pourrait réduire la mobilisation des soignants et les coûts associés. Cependant, en raison de leur catabolisme rapide par la MAO-A, notamment présente au niveau intestinal et hépatique, leur administration par voie entérale n'entraîne pas d'effet psychotrope et nécessite une voie parentérale (Riba et al., 2015).

Comparativement au LSD ou à la psilocybine, qui ont suscité un vif intérêt dans les années 1950 et 1960, peu de recherches ont été menées sur la DMT et la 5-MeO-DMT. À partir des années 1990, plusieurs études cliniques sur la DMT ont été conduites par le psychiatre Rick Strassman. Ces études visaient à identifier les effets psychotropes, somatiques et les paramètres pharmacocinétiques de ce psychédélique. Lors d'une administration intraveineuse, les effets de la DMT apparaissent en quelques secondes, atteignent un pic en 2 minutes et se dissipent complètement au bout de 20 à 30 minutes.

Concernant la 5-MeO-DMT, les recherches cliniques sont récentes et peu nombreuses. Une équipe de l'université de Maastricht a mené deux essais cliniques (phase 1 et phase 1/2) pour évaluer le profil de sécurité de la 5-MeO-DMT vaporisée et son efficacité potentielle dans le traitement du trouble dépressif résistant. Différentes doses (2, 6, 12 et 18 mg) ont été évaluées, ainsi qu'un protocole d'escalade de dose sur une même journée (6, 12 et 18mg) avec des administrations espacées de 3 heures. Ce régime d'escalade a montré des effets psychotropes d'une intensité plus marquée qu'une seule administration de 18mg. Chez les patients souffrant de dépression résistante, la 5-MeO-DMT a induit une diminution des

symptômes dépressifs, mesurés avec l'échelle MADRS, dès 2 heures après l'administration et jusqu'à sept jours. Sept participants sur huit ayant suivi l'escalade de dose ont présenté une rémission de leur symptômes ($\text{MADRS} \leq 10$) à sept jours. Bien que ces deux études aient inclus seulement 38 participants, elles concluent que la 5-MeO-DMT administrée par voie inhalée présente un profil de sécurité acceptable et des effets indésirables bien tolérés. Aucun effet indésirable grave n'a été reporté (Reckweg et al., 2021b, 2023).

Bien que la DMT et que la 5-MeO-DMT présentent de nombreuses similarités, des différences notables dans leurs effets subjectifs sont rapportées.

La DMT est principalement associée à des expériences visuelles riches, caractérisées par des formes géométriques complexes et mouvantes, des couleurs vives, ainsi que des hallucinations auditives. Elle peut entraîner des visions de paysages oniriques, souvent accompagnés d'une sensation de voyage, dans des mondes parallèles. Étonnamment, des rencontres avec des entités sont fréquemment décrites (Cott & Rock, 2010; Lawrence et al., 2022; Michael et al., 2021; Shulgin & Shulgin, 1997; R. Strassman et al., 1994).

En revanche, la 5-MeO-DMT est davantage associée à des expériences centrées sur la dissolution de l'égo, avec des effets émotionnels intenses, une sensation de lumière blanche et peu d'effets visuels. L'expérience induite par cette substance est souvent qualifiée de « spirituelle » et introspective, avec un sentiment d'unité et de transcendance (Barsuglia et al., 2018; Davis et al., 2018, 2019; Ramaekers et al., 2025; Uthaug et al., 2019).

Cependant des études comparant directement la phénoménologie de ces deux substances font défaut. Il reste également à déterminer dans quelle mesure les différences pharmacologiques entre ces deux substances peuvent expliquer la variation des effets subjectifs. Il serait pertinent d'explorer comment l'activation de certains récepteurs, par rapport à d'autres, pourrait contribuer à la diversité des expériences induites (Ramaekers et al., 2025)

2. Chez l'animal

Les différences d'affinité et d'activité sur les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A semblent jouer un rôle crucial dans la régulation de différentes fonctions périphériques. L'activation du récepteur 5-HT1A induit préférentiellement une inhibition du système sympathique, entraînant par exemple de l'hypotension, tandis que l'activation du 5-HT2A stimule le système sympathique, provoquant des effets opposés.

Concernant les effets centraux de ces substances, l'équilibre entre excitation et inhibition, modulé par ces deux récepteurs sérotoninergiques, semble être majeur, en particulier pour la DMT et la 5-MeO-DMT. Par exemple l'activation du récepteur 5-HT1A induit des effets tels que la sédation et l'hypothermie au contraire de l'activation du récepteur 5-HT2A. Tandis que l'administration d'un antagoniste 5-HT2A réduit le *head twitch response* (HTR) induit par un agoniste 5-HT2A, l'administration d'un antagoniste 5-HT1A augmente sa fréquence, comme observé pour de nombreuses tryptamines psychédéliques (Glatfelter et al., 2024; Puigseslloses et al., 2024). Inversement, la stimulation des récepteurs 5-HT1A diminue le HTR (Glatfelter et al., 2023), suggérant une interaction modulatrice entre les récepteurs 5HT1A et 5HT2A. Il est alors envisageable que les différences de profil de liaison entre la DMT et la 5-MeO-DMT à ces récepteurs influencent la nature de l'expérience psychédélique (Ramaekers et al., 2025).

3. Propriétés in vivo

a) DMT endogène:

La biosynthèse endogène de DMT a été découverte en 1972 (Saavedra & Axelrod, 1972). La DMT est retrouvée de manière endogène chez plusieurs espèces animales, y compris l'humain. De nombreuses études l'ont détectée et mesurée dans le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien (Barker et al., 2012). L'enzyme AADC (décarboxylase des acides aminés aromatiques) transforme le tryptophane en tryptamine, puis l'enzyme INMT (indoléthylamine N-méthyltransférase) permet la transformation de la tryptamine en diméthyltryptamine. Néanmoins des voies de synthèse alternatives ont été envisagées (Glynos et al., 2023).

Une revue de la littérature récente a analysé 69 études datées de 1955 à 2010, portant sur l'existence de la DMT endogène et le lien qu'elle pourrait avoir avec des pathologies psychiatriques, dont les pathologies psychotiques. Cette hypothèse de « schizotoxine », en rapport avec ses propriétés psychotomimétiques, s'est développée au cours de la seconde moitié du XXe siècle, sans parvenir à de résultats convaincants. Les études montrent des résultats hétérogènes et contradictoires sur les différences dans les taux de DMT entre patients et individus sains. Cependant, les techniques d'analyse utilisées étaient variables et parfois de faible qualité. Les échantillons biologiques ont parfois été prélevés à un seul instant, ou parfois sur plusieurs heures. Or il n'y a actuellement pas de connaissance approfondie sur un potentiel rythme circadien de la DMT (Barker et al., 2012).

Une étude récente a permis de mettre en évidence la co-localisation des deux enzymes nécessaires à la synthèse de la DMT (INMT et AADC) dans les plexus choroïdiens et certaines aires cérébrales dont la glande pinéale et le cortex cérébral. Les concentrations de DMT cérébrales ont été mesurées et étaient proches de celles de la sérotonine. Les auteurs proposent que la DMT endogène puisse agir comme un neurotransmetteur. Cette étude a également mis en évidence une augmentation des concentrations de DMT lors d'un arrêt cardiaque provoqué chez des rats, suggérant un rôle de la DMT au moment de la mort (Dean et al., 2019).

Les fonctions physiologiques de la DMT endogène sont encore méconnues et spéculatives, mais des hypothèses suggèrent des effets potentiels dans la neurogenèse adulte, le développement cérébral néonatal, la régulation des processus immuno-inflammatoires, un mécanisme de réponse adaptative au stress, ou une modulation des fonctions mitochondriales (Chaves et al., 2024).

b) Impacts physiologiques de la DMT et de la 5-MeO-DMT

- Fonction cardiovasculaire :

Les études cliniques récentes sur la DMT montrent des effets sympathomimétiques marqués, caractérisés par une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que du rythme cardiaque (Erne et al., 2024; Falchi-Carvalho et al., 2024; R. Strassman & Qualls, 1994; Vogt et al., 2023). Une élévation de la saturation en oxygène a également été rapportée, sans altération du rythme respiratoire (Falchi-Carvalho et al., 2024). Une mydriase est également décrite (Strassman & Qualls, 1994).

Lest études cliniques avec la 5-MeO-DMT présentent des résultats mitigés sur les constantes cardiovasculaires. Par exemple, une étude évaluant l'administration vaporisée de 5-MeO-DMT à différentes doses (2, 6, 12, 18 mg) n'a pas montré d'impact significative sur la pression artérielle systolique ou diastolique. Le rythme cardiaque n'a pas montré de variation entre les doses administrées, mais une légère diminution du rythme cardiaque (cliniquement non significative) a été rapportée 3 heures après l'administration (Reckweg et al., 2021a). En revanche, une autre étude a révélé une augmentation temporaire mais non cliniquement significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, au cours des effets aigus (Reckweg et al., 2023). Une administration intranasale de 5-MeO-DMT a également montré une augmentation transitoire de la pression artérielle systolique et du rythme cardiaque. Bien que ces augmentations soient considérées comme non cliniquement significatives par les auteurs, certaines valeurs ont dépassé les normes de référence. 17 participants (54,8%) ayant reçu de la 5-MeO-DMT ont présenté une hypertension artérielle avec une pression diastolique > 90 mmHg ou une pression systolique > 140 mmHg (Rucker et al., 2024).

Chez l'animal, l'administration intraveineuse de 5-MeO-DMT chez des rats anesthésiés, a montré une réponse biphasique de la pression sanguine. Une première phase consistait en une augmentation dose-dépendante, suivie d'une phase de diminution par rapport à la ligne de base, avec un nadir atteint 5 minutes après l'administration. Une diminution du rythme cardiaque a été observée tout au long au de l'expérience, qui était cependant moins prononcée avec des doses élevées. L'utilisation de l'antagoniste 5-HT₂ kétansérine n'a pas inversé la baisse de la pression sanguine ni du rythme cardiaque, mais a inhibé l'hypertension de la première phase. En revanche, l'utilisation d'un antagoniste des récepteur 5-HT_{1A} n'a pas affecté

l'hypertension, mais a supprimé l'hypotension de la seconde phase. Ces résultats suggèrent donc que la 5-MeO-DMT agit via le récepteur 5-HT_{2A} en entraînant une hypertension primaire, ainsi que via le 5-HT_{1A} en entraînant une hypotension secondaire (Dabire et al., 1987).

- Réponse inflammatoire

Dans des essais cliniques sur l'ayahuasca, une diminution de la protéine C-réactive (CRP) plasmatique a été observée et corrélée à une réduction des scores de dépression, tandis que les concentrations d'IL-6 étaient inchangées (Galvão-Coelho et al., 2020). L'ayahuasca a montré une diminution des concentrations plasmatiques des lymphocytes T CD3 et CD4, ainsi qu'une augmentation des cellules Natural Killer (Dos Santos et al., 2011).

Dans une étude observationnelle, la 5-MeO-DMT, administrée par voie vaporisée avec un cumul de doses allant de 17 à 61 mg sur la journée, a entraîné une augmentation du cortisol salivaire accompagné d'une diminution de l'IL-6 salivaire, tandis que les concentrations de CRP et d'IL-1 β n'ont pas été affectées (Uthaug et al., 2020).

Dans des organoïdes cérébraux humains, une analyse protéomique par spectrométrie de masse, a révélé que la 5-MeO-DMT induit une expression différentielle de protéines impliquées dans l'inflammation. La 5-MeO-DMT altère les voies de signalisation NF- κ B (nuclear factor kappa B) et NFAT (nuclear factor of activated T-cells), notamment impliquées dans la régulation des cytokines et chémokines inflammatoires. Le mécanisme reposerait sur désensibilisation des récepteurs de type Toll (TLR) via l'activation des 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} (Dakic et al., 2017).

Dans un modèle de cellules dendritiques dérivées de monocytes humains, la DMT et la 5-MeO-DMT ont montré un effet anti-inflammatoire via le récepteur sigma-1. Une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) et une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) ont également été décrites. De plus, l'activation des lymphocytes T CD4⁺ vers des phénotypes inflammatoires Th1 et Th17 a été inhibée. La réduction de l'expression du récepteur sigma-1 par ARN interférant a limité ces effets immunomodulateurs, tandis que l'utilisation d'un agoniste de sigma-1 (PRE-084) a confirmé ces mécanismes (Szabo et al., 2014).

Enfin, plusieurs études chez l'animal ont exploré les effets de la DMT sur des lésions ischémiques cérébrales, rénales et oculaires (Nardai et al., 2020; Nemes et al., 2019; Peto et al., 2018; Szilágyi et al., 2022). Dans l'ensemble, la DMT a montré une réduction des lésions

ischémiques et une amélioration de la récupération tissulaire. Ces effets ont été attribués, en partie, à des mécanismes anti-inflammatoires impliquant le récepteur sigma-1. Ces résultats ouvrent la voie à des recherches supplémentaires, notamment pour évaluer l'efficacité de la DMT dans le traitement des AVC, en couplant ses effets anti-inflammatoires à ses propriétés favorisant la neuroplasticité.

Enfin, une revue systématique de la littérature récente a analysé le rôle potentiel des psychédéliques comme immunomodulateurs. Sur un échantillon de 40 études, 29 ont montré une réduction des cytokines pro-inflammatoires suite à l'administration de psychédéliques. Toutefois, certaines études ont rapporté une augmentation de la réponse immunitaire sous certaines conditions. En particulier, il a été proposé que les psychédéliques exerçaient un effet anti-inflammatoire en situation pathologique, et un effet pro-inflammatoire en conditions physiologiques. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que le récepteur 5-HT_{2A} pourrait avoir un effet anti-inflammatoire via l'activation de la β -arrestin-2 qui régulerait négativement les cytokines inflammatoires, mais pourrait induire un effet pro-inflammatoire, via l'activation de la Gq. Le récepteur sigma-1 jouerait également un rôle important dans les mécanismes de régulation immunologiques. Cependant, le mécanisme précis reste encore à élucider (Low et al., 2024).

- Régulation thermique :

Chez l'Homme, la DMT induit une augmentation dose-dépendante de la température corporelle, observable jusqu'à une heure après son administration (Strassman & Qualls, 1994).

Chez le rat, la 5-MeO-DMT induit des effets dose-dépendants sur la température corporelle. À faible dose (0,5-1 mg/kg), elle entraîne une hypothermie caractéristique des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}, tandis qu'à plus forte dose (3-10 mg/kg), elle induit une hyperthermie. L'utilisation de l'antagoniste 5-HT_{2A} kétansérine prévient l'hyperthermie induite par la 5-MeO-DMT et laisse place à de l'hypothermie. En comparaison, l'agoniste 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT induit une hypothermie qui n'est pas modifiée par l'administration de kétansérine. Ces résultats suggèrent que l'altération de la température corporelle provoquée par la 5-MeO-DMT repose sur une stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} à faible dose (induisant de l'hypothermie) et 5-HT_{2A} à forte dose (induisant de l'hyperthermie) (Gudelsky et al., 1986). Une autre étude, réalisée chez la souris, montre également que des fortes doses de 5-MeO-DMT (10 et 20 mg/kg) provoquent une hyperthermie. Cet effet est amplifié par la co-administration

d'un IMAO, tandis qu'il est inhibée par le MDL-10090, mais aussi par le WAY-100635. Ces résultats apportent un éclairage supplémentaire sur la régulation de la température corporelle suggérant que l'hyperthermie induite par la 5-MeO-DMT résulterait de la stimulation conjointe des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A (Jiang et al., 2015).

- Régulation hormonale :

Chez l'Homme, la DMT, administrée en intraveineux à des doses allant de 0,05 mg/kg à 0,4 mg/kg, augmente les concentrations plasmatiques de bêta-endorphine, de prolactine, de corticotropine et de cortisol, de manière dose-dépendante, en comparant leurs AUC et Emax respectifs (Strassman & Qualls, 1994). Une autre étude clinique confirme l'augmentation des concentrations plasmatiques de prolactine et de cortisol alors que les concentrations plasmatiques d'ocytocine ne sont pas altérées (Erne et al., 2024). Ces dernières données sont en contradiction avec une étude récente montrant, au contraire, une augmentation des taux circulants d'ocytocine après administration de DMT à perfusion élevée (1mg/min) (Vogt et al., 2023). L'ayahuasca augmente également les concentrations plasmatiques de prolactine, de cortisol et de GH (Dos Santos et al., 2011).

Une étude observationnelle a montré que la 5-MeO-DMT entraîne une augmentation des concentrations de cortisol salivaire (Uthaug et al., 2020). Chez le rat, après une administration intracérébroventriculaire, la DMT (à partir de 2mM) et la 5-MeO-DMT (à partir de 0,2mM) induisent une augmentation des concentrations plasmatiques de prolactine. Cette augmentation est dose-dépendante pour la DMT (Seeman & Brown, 1985).

c) Électrophysiologie et neurochimie

L'électrophysiologie permet d'évaluer l'impact d'un agent pharmacologique sur l'activité électrique d'une population neuronale donnée. Associée à l'analyse neurochimique des variations de concentrations en neurotransmetteurs, elle peut fournir des informations sur les types de neurones sollicités et les régions cérébrales impliquées dans les effets des psychédéliques.

Comme cela a été montré avec la sérotonine, la stimulation des récepteurs 5-HT2A dans le cortex médian préfrontal, augmente l'activité des neurones glutamatergiques pyramidaux (Aghajanian & Marek, 1997, 1999). Ainsi, la DMT augmente la fréquence et l'amplitude des

courants postsynaptiques excitateurs de ces neurones pyramidaux corticaux de la couche 5 (Ly et al., 2018). La 5-MeO-DMT induit également une augmentation de la fréquence de décharge des neurones pyramidaux corticaux en lien notamment avec une augmentation de la fréquence des « *bursts* » (Riga et al., 2014). En accord avec ces données, des études de microdialyse montrent que les psychédéliques augmentent la libération de glutamate dans le cortex préfrontal médian, mécanisme qui pourrait contribuer à leurs propriétés neuroplastiques (Mason et al., 2020; Muschamp et al., 2004).

Par ailleurs, les psychédéliques agissent également sur les neurones des noyaux du raphé, principale source des neurones sérotoninergiques. En effet, la 5-MeO-DMT, par son activité agoniste 5-HT_{1A} inhibe l'activité et la décharge des neurones du noyau raphé dorsal chez le chat (Fornal et al., 1994) ou le rat (Heidenreich & Rebec, 1989). Toutefois cette inhibition de l'activité des neurones sérotoninergiques ne permet pas d'expliquer les effets hallucinogènes des psychédéliques, puisque ces effets sont associés à l'activation des récepteurs post-synaptiques 5-HT_{2A} (McCall, 1982).

De manière intéressante, il a été montré que l'administration systémique de 5-MeO-DMT (1mg/kg ; sc) diminue la libération locale de 5-HT à la fois chez des souris *wild type* et mutantes, privées du récepteur 5-HT_{2A}. Des résultats similaires ont été observés chez les souris WT et KO 5-HT_{2A} en réponse à l'administration intracorticale de 5-MeO-DMT à la faible concentration de 30 µM. En revanche une augmentation de la libération de 5-HT a été retrouvée suite à l'application intracorticale d'une concentration dix fois plus élevée chez les souris WT mais pas chez les souris KO 5-HT_{2A}. Ces résultats suggèrent que la diminution des concentrations de sérotonine serait principalement médiée par les récepteurs 5-HT_{1A}, alors que l'augmentation retrouvée à forte concentration impliquerait les récepteurs 5-HT_{2A} (Riga et al., 2016).

Chez le rat, l'administration intraveineuse de doses croissantes de DMT (entre 0,75 et 7,5 mg/kg) a révélé une augmentation dose-dépendante des concentrations de sérotonine et de dopamine dans le cortex somatosensoriel et le cortex préfrontal médian (Glynos et al., 2024). Toutefois une revue de la littérature récente explorant l'influence des psychédéliques sur les systèmes monoaminergiques a mis en évidence la complexité des conséquences neurochimiques de ces substances, qui ne permet pas d'identifier de signature neurochimique claire. Globalement, bien que l'activité des neurones sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques soit généralement diminuée, cela ne se traduit pas nécessairement par une baisse des concentrations des monoamines. Les variations observées dépendent des substances

psychédéliques impliquées, des régions cérébrales étudiées et des doses administrées. Ainsi, les variations des concentrations cérébrales en monoamines ne corrélaient pas forcément avec les effets comportementaux des psychédéliques (Butler et al., 2024).

d) Neuroplasticité et neurogenèse

L'un des mécanismes d'action supposés de l'effet antidépresseur des psychédéliques repose sur la stimulation de la neuroplasticité. En effet, la dépression est associée à une diminution de la neuroplasticité, et l'efficacité des antidépresseurs de type ISRS reposerait en partie sur une stimulation de la neuroplasticité (Sahay & Hen, 2007)

. La kétamine, ayant montré des effets antidépresseurs rapides, aurait un mécanisme d'action qui reposerait sur une induction rapide de la neuroplasticité, via la modulation de la synthèse de BDNF dans différentes régions du cerveau tels que l'hippocampe, le cortex préfrontal ou le noyau accumbens. Ce mécanisme d'action a également été décrit avec les psychédéliques classiques, notamment avec la DMT et la 5-MeO-DMT.

Par exemple, l'administration de DMT chez des rats DMT (10 mg/kg ; i.p.) a montré une augmentation du nombre de dendrites, de leur longueur, et du nombre d'embranchements, traduisant une complexification de l'arbre dendritique. De plus, la DMT a produit une augmentation de la densité des épines dendritiques sur les neurones pyramidaux corticaux 24 heures post-administration, de manière comparable à la kétamine. Des analyses électrophysiologiques *ex vivo* ont montré qu'à la faible dose de 1mg/kg ainsi qu'à la forte dose de 10mg/kg, la DMT augmentait la fréquence et l'amplitude des courants postsynaptiques excitateurs spontanés. Ces résultats signifient que cette neuroplasticité structurelle s'accompagne de changements fonctionnels, avec notamment la création de nouvelles synapses actives. Dans cette étude, l'utilisation d'un antagoniste du récepteur TrkB au BDNF, l'ANA-12, d'un inhibiteur de la voie mTOR, la rapamycine, ou d'un antagoniste 5-HT2A, la kétansérine, bloquait les effets de complexification de l'arbre dendritique et de spinogenèse. Les auteurs suggèrent donc que cette plasticité est favorisée par un mécanisme stimulant les récepteurs 5-HT2A et TrkB tout en impliquant la voie de signalisation mTOR (Ly et al., 2018).

Outre la neuroplasticité décrite avec la DMT, des effets sur la neurogenèse hippocampique adulte ont également été décrits. L'administration de DMT (2mg/kg) pendant 21 jours consécutifs, chez des souris saines a stimulé la neurogenèse, mesurée *in vitro* et *in vivo*,

au niveau de la zone sous-granulaire (SGZ) du gyrus denté de l'hippocampe en affectant différentes étapes clés. Elle stimule la prolifération, la différenciation, ainsi que la migration et conduit à une augmentation du nombre de neurones viables *in vivo*. Toutes ces étapes ont été bloquées par l'utilisation d'un antagoniste du récepteur sigma-1 (BD1063), mais ne semblent pas être affectés par un antagonisme des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A. De plus, les souris ayant reçu de la DMT pendant 21 jours ont présenté de meilleures performances d'apprentissage et de mémoire (Morales-Garcia et al., 2020).

La 5-MeO-DMT a également montré des effets sur la neuroplasticité et la neurogenèse. De manière comparable à la kétamine, l'administration de 5-MeO-DMT (1 μ M) sur des cultures de neurones corticaux matures a montré une augmentation de la croissance des épines corticales au bout de 24 heures. L'utilisation d'un antagoniste du récepteur 5-HT2A, la kétansérine, a inhibé ces effets (Cameron et al., 2023).

Les mesures de neuroplasticité ont également été réalisées *in vivo*. À l'aide de microscopie longitudinale à deux photons, l'évolution de la croissance des épines dendritiques chez des souris a pu être suivie. Comme illustré sur la figure 17, l'administration de 5-MeO-DMT (20 mg/kg) a entraîné une augmentation rapide (dès 24 heures) et durable (jusqu'à 1 mois) de la densité des épines dendritiques dans le cortex frontal médian. Comparativement aux souris contrôles non traitées, le taux de formation de nouvelles épines a été augmenté mais pas leur taille (Jefferson et al., 2023).

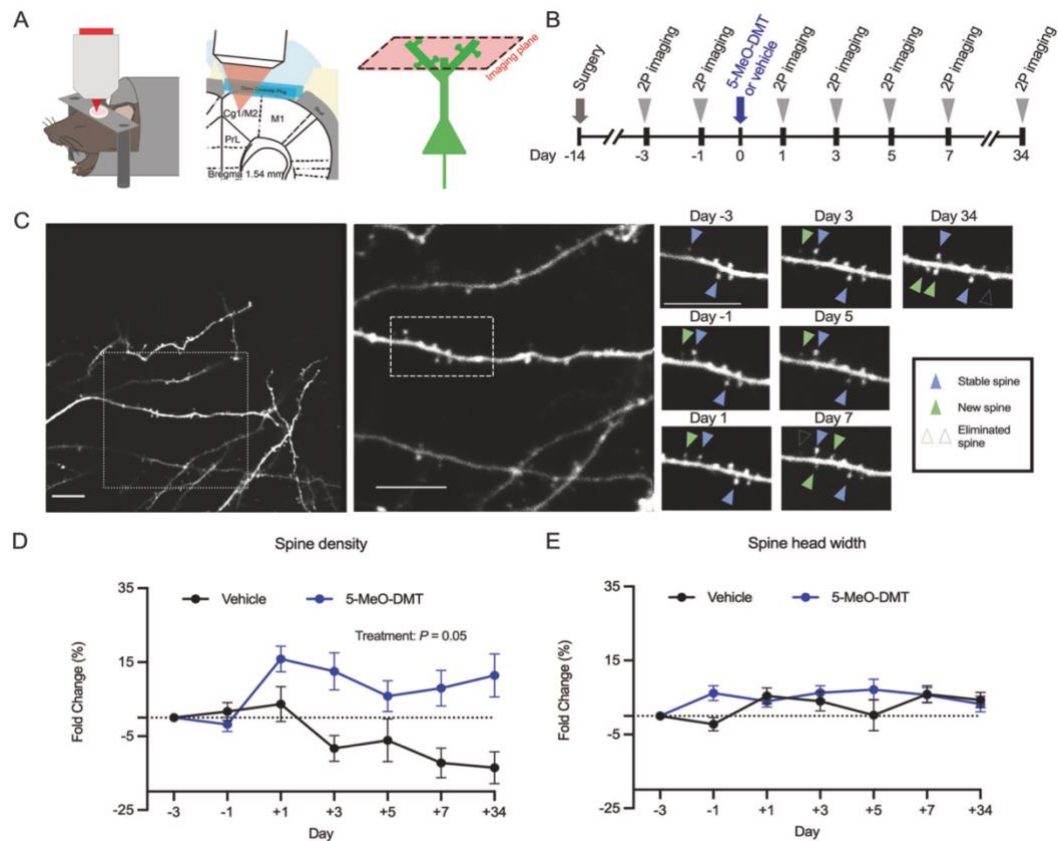


Figure 15 Effet de la 5-MeO-DMT sur la densité et la taille des épines dendritiques dans le cortex médial frontal de la souris. (A) Configuration du protocole expérimental, concernant l'imagerie in vivo par microscopie biphotonique. (B) Chronologie des étapes expérimentales, indiquant les moments pour l'imagerie longitudinale et l'administration de la 5-MeO-DMT (20 mg/kg, jour 0). (C) Exemples d'images de dendrites obtenues chez une souris traitée avec de la 5-MeO-DMT. (D) Effets de la 5-MeO-DMT ou du véhicule sur la densité des épines dendritiques, exprimé en pourcentage de variation par rapport à la valeur de base (jour -3). Moyenne $\pm$ SEM. (E) Effets de la 5-MeO-DMT sur la largeur des têtes d'épines, exprimé en pourcentage de variation par rapport à la valeur de base (jour -3). $n = 6$ souris pour le 5-MeO-DMT et 4 souris pour la solution saline. D'après Jefferson et al., 2023

La 5-MeO-DMT a également montré des effets sur la neurogenèse. *In vivo*, l'administration intracérébroventriculaire de 5-MeO-DMT a augmenté la prolifération et a accéléré la maturation de nouveaux neurones (cellules granulaires) (Lima da Cruz et al., 2019).

Dans l'ensemble, ces différentes études récentes montrent que la DMT et la 5-MeO-DMT partagent avec les autres psychédéliques un mécanisme de stimulation de la neurogenèse et de la neuroplasticité à différents niveaux, couvrant des aspects structuraux et des aspects

fonctionnels. Cependant les mécanismes d'action précis sont encore débattus et pourraient reposer sur une stimulation des récepteurs 5-HT_{2A}, sigma-1, TrkB, et de la voie mTOR.

e) Évaluations comportementales

L'utilisation de modèles animaux présente des limites pour l'étude des effets subjectifs des psychédéliques, notamment ceux influençant les perceptions et la cognition. Cependant, certains comportements spécifiques sont observés chez les animaux et peuvent servir de marqueurs physiopathologiques. L'étude des comportements induits par psychédéliques permet de mieux caractériser les effets de ces substances et leurs propriétés pharmacologiques.

- Locomotion et exploration :

Chez les rongeurs, à fortes doses, la 5-MeO-DMT induit plusieurs effets somatiques et posturaux caractéristiques, tels qu'un piétinement des pattes avant (« *forepaw treading* »), une posture aplatie (« *flat-body posture* »), visibles à faibles doses (dès 0,25 mg/kg chez le rat) et augmentant avec la dose (jusqu'à 4 mg/kg), ainsi qu'une queue de Straub (« *Straub tail* ») et une abduction des membres postérieurs (« *hindlimb abduction* ») visibles à plus fortes doses (Ermakova et al., 2022). La 5-MeO-DMT induit également une réduction de la locomotion, et de l'activité exploratoire dès la dose de 0,1 mg/kg (sous-cutanée) chez le rat. Ces effets sont inhibés par l'utilisation d'un antagoniste 5-HT_{1A} (WAY-100635), mais ne sont pas affectés par des antagonistes 5-HT_{2C} ou 5-HT_{2A} (Krebs-Thomson et al., 2006). De plus, des souris mutantes, KO pour le récepteur 5-HT_{1A}, n'ont pas présenté d'hypolocomotion induite par la 5-MeO-DMT, contrairement à des souris sauvages (van den Buuse et al., 2011). Ces résultats soulignent donc le rôle du récepteur 5-HT_{1A} dans les effets hypolocomoteurs de la 5-MeO-DMT.

Des rats recevant de la DMT (10 mg/kg ; i.p.) et placés dans un nouvel environnement présentent également une activité exploratoire et locomotrice réduite, couplée à une diminution du nombre et du temps de *rearing* (redressement), un marqueur du comportement exploratoire. En s'appuyant sur des tests mesurant l'anxiété, les auteurs suggèrent que la DMT n'induit pas un effet direct sur la locomotion, mais que ces effets sont une conséquence de l'anxiété (Cameron et al., 2018).

En effet, la DMT (dès 2 mg/kg ; i.p., chez le rat), le LSD (dès 40 µg/kg ; i.p., chez le rat), la psilocybine (dès 2,5 mg/kg ; i.p., chez le rat), la mescaline (dès 20 mg/kg ; i.p., chez le rat), ou la DOM (dès 1 mg/kg ; i.p., chez le rat) affectent le comportement exploratoire et l'activité locomotrice des rongeurs selon une cinétique biphasique. Lorsqu'ils sont placés dans un nouvel environnement, les rats ayant reçu un psychédélique présentent pendant plusieurs minutes une diminution de l'exploration et de la locomotion. Dans un second temps, une augmentation de l'exploration et de l'activité locomotrice est observée comparativement aux rats contrôle. Ce comportement est interprété comme une exacerbation de la sensibilité au stress lié au nouvel environnement, c'est-à-dire un comportement néophobique accru sous psychédéliques (L. M. Adams & Geyer, 1985; Geyer et al., 1979; Geyer & Light, 1979). Ce dernier résultat met donc en lumière l'impact que peut entraîner l'administration d'une substance psychédélique sur la perception de son environnement. De manière intéressante, lorsque les animaux sont familiers de l'environnement expérimental, ou lors de l'utilisation d'un antagoniste 5-HT₂ (kétansérine), une correction de l'hypolocomotion est observée en réponse à l'administration de mescaline ou autres agonistes des récepteurs 5-HT₂, tels que le DOI et le DOM. Au contraire, l'hypolocomotion induite par la 5-MeO-DMT et l'agoniste 5-HT_{1A}, le 8-OH-DPAT, n'a pas été restaurée par la familiarisation à l'environnement ni par l'utilisation de la kétansérine. Ces résultats traduisent un effet néophobique via le récepteur 5-HT_{2A}, mais un effet hypolocomoteur et sédatif via le 5-HT_{1A} (Wing et al., 1990).

- Head Twitch Response

La DMT (dès 1mg/kg ; i.p.) et les autres psychédéliques classiques induisent une réaction caractéristique de secousse de la tête chez la souris et le rat, dénommée *Head Twitch Response* (HTR) (Halberstadt et al., 2020). Ce mouvement paroxystique de rotation de la tête correspond à environ 7 rotations de chaque côté à une fréquence moyenne de 90 Hz, soit une durée d'environ 10 ms pour chaque rotation (Halberstadt & Geyer, 2013, 2018). Le HTR est bloqué par l'utilisation d'antagonistes du récepteur 5-HT_{2A} et est absent chez des souris KO pour ce récepteur. Ceci traduit une relative spécificité du HTR pour ces récepteurs (Carbonaro et al., 2015; González-Maeso et al., 2007). Dans une approche translationnelle, le HTR est utilisé comme un marqueur de l'activité de type hallucinogène des psychédéliques, permettant notamment de distinguer les substances agonistes 5-HT_{2A} ayant des effets de type hallucinogènes chez l'Homme de celles n'en produisant pas, comme le lisuride (González-

Maeso et al., 2007). Certaines études ont également montré une corrélation entre l'affinité ou l'activité d'une substance pour le 5-HT_{2A} et le nombre de HTR (Glatfelter et al., 2024; Glennon et al., 1984).

La 5-MeO-DMT (à partir de 10 mg/kg ; sc, dans cette étude) induit également du HTR, et ce comportement est bloqué chez des souris KO pour le récepteur 5-HT_{2A} (Halberstadt et al., 2011) ainsi que via l'utilisation d'un antagoniste sélectif du récepteur 5-HT_{2A}, le MDL100907 (Cameron et al., 2023). Bien que le HTR semble spécifique de l'activation de ces récepteurs sérotoninergiques, d'autres récepteurs semblent influencer la réponse et la fréquence du HTR. Par exemple, l'utilisation de l'agoniste du récepteur 5-HT_{1A}, le 8-OH-DPAT, réduit l'HTR induit par la psilocybine (Shahar et al., 2022). Comme illustré sur la figure 18, la 5-MeO-DMT (1mg/kg ; s.c) induit du HTR chez la souris, dont la réponse est inhibée par l'administration d'un antagoniste 5-HT_{2A} (MDL100907). Au contraire, l'administration d'un antagoniste 5-HT_{1A} (WAY100635) augmente le nombre de HTR. De plus, de fortes doses de 5-MeO-DMT (10mg/kg ; s.c) entraînent une chute de la réponse HTR qui est désinhibée par l'administration de l'antagoniste 5-HT_{1A}. Ces résultats suggèrent que le récepteur 5-HT_{1A} module le nombre de HTR et pourrait influencer les effets de type hallucinogènes des psychédéliques (Glatfelter et al., 2024).

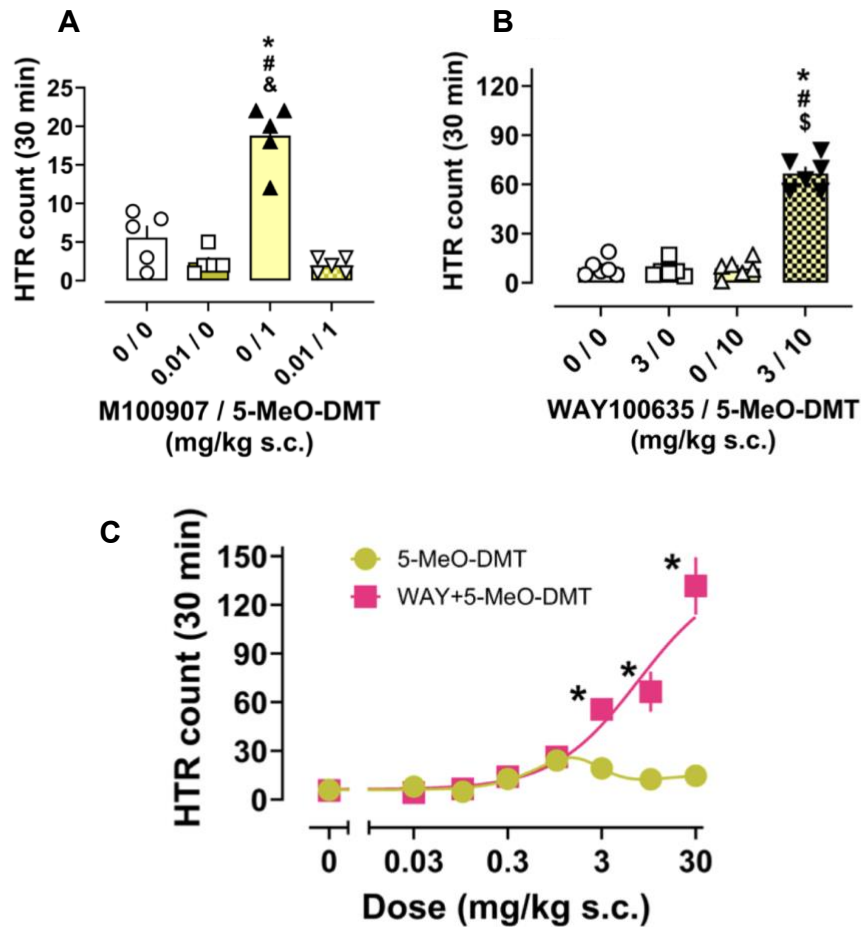


Figure 16 Head Twitch Response (HTR) induit par la 5-MeO-DMT et effet du prétraitement par des antagonistes des récepteurs 5HT-1A et 5HT-2A chez la souris. (A) Effet de l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT2A, le M100907, sur le HTR induit par le 5-MeO-DMT. (B) Effet de l'antagoniste des récepteurs 5-HT1A, le WAY100635, sur le HTR induit par le 5-MeO-DMT. Les données sont des moyennes $\pm$ SEM. Les comparaisons ont été effectuées par ANOVA à sens unique avec test post hoc de Tukey ($p < 0,05$) (C) Relation dose-réponse du HTR pour le 5-MeO-DMT seul (cercles jaunes) et en présence de WAY100635 (carrés roses), montrant une augmentation significative du HTR avec l'inhibition des récepteurs 5-HT1A. Les valeurs représentent les moyennes $\pm$ SEM avec des comparaisons pour WAY+5-MeO-DMT effectuées par ANOVA à sens unique avec test post hoc de Dunnett ($*p < 0,05$). D'après Glatfelter et al.,2024

- Effets de type antidépresseurs :

Chez des animaux non stressés, des effets comportementaux de type antidépresseurs ont été décrits suite à l'administration de psychédéliques. L'administration de fortes doses d'ayahuasca (15 et 30 fois une dose habituelle, administrée par gavage, correspondant à 4.5 et

9 mg/kg de DMT) chez des rats a montré des effets de type antidépresseurs dans le test de nage forcé (*Forced Swim Test* – FST), où, une heure après son administration, les rats présentaient un temps réduit d'immobilité. Cependant la présence d'IMAO dans le breuvage, déjà connus pour leurs propriétés antidépressives, peut contribuer à cet effet (Pic-Taylor et al., 2015). Pour s'affranchir des IMAO de l'ayahuasca, la DMT isolée a été administrée à des rats, à des doses induisant des effets de type hallucinogènes (10mg/kg). Dans un schéma impliquant trois administrations en 24h, dont une administration une heure avant le test de nage forcée, la DMT a montré un effet de type antidépresseur en réduisant l'immobilité et en augmentant le temps de nage, de manière comparable à la kétamine (10mg/kg), administrée selon le même protocole. Ces résultats suggèrent que la DMT exerce un effet de type antidépresseur rapide, similaire à celui de la kétamine (Cameron et al., 2018). De plus, une administration chronique, tous les trois jours pendant 2 mois, de faibles doses de DMT (1mg/kg), considérée comme un protocole de « microdosage », montre un également un effet de type antidépresseur en réduisant l'immobilité au FST (Cameron et al., 2019).

La 5-MeO-DMT, administrée à une dose unique de 10mg/kg (i.p.) chez la souris, montre également des effets de type antidépresseurs 24h après son administration, mesurés dans le test de la nage forcée. La 5-MeO-DMT n'a pas induit une réduction du temps d'immobilité 30 minutes après son administration, mais 7 jours après, ce qui traduit un effet de type antidépresseur retardé. L'antagoniste du récepteur 5-HT_{2A}, la kétansérine, a inhibé le HTR induit par la 5-MeO-DMT ainsi que ses effets antidépresseurs. Les auteurs suggèrent que ce récepteur participe bien à l'effet de type antidépresseur de la 5-MeO-DMT (Cameron et al., 2023).

Chez des souris modèle de dépression, en utilisant le modèle de défaite sociale, un analogue de la 5-MeO-DMT a également présenté des effets de type antidépresseurs, mesurés par le test de préférence au sucrose, pour évaluer l'anhédonie. Les auteurs ont montré que la 4-F,5-MeO-PyrT produit un effet anti-anhédonique, en rétablissant la préférence pour le sucrose chez les souris stressées. La co-administration d'un antagoniste 5-HT_{1A} (WAY-100635) a inhibé les effets du psychédélique, ce qui suggère un effet anti-anhédonique via ce récepteur (Warren et al., 2024).

- Effets anxiogènes et anxiolytiques :

Chez des rats, une heure après l'administration de DMT (10mg/kg), une réduction du nombre d'entrée et du temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevée (*Elevated Plus Maze* - EPM) a été observée, traduisant un effet de type anxiogène. Cependant, 24 heures après une administration de DMT, une facilitation de l'extinction de la mémoire de la peur (observé dans le test de conditionnement à la peur induit par chocs électriques) est observé et est interprété par les auteurs comme un effet de type anxiolytique (Cameron et al., 2018). Par ailleurs, une administration chronique de faibles doses de DMT (1mg/kg ; i.p.) n'a pas entraîné d'effet anxiogène (mais une tendance à un effet anxiolytique) (Cameron et al., 2019).

Dans un modèle de stress aigu induit par une contention de 2 heures, les rats stressés ont présenté des effets de type anxiogènes, mesurés dans l'EPM 24 heures après la contention. L'administration de 5-MeO-DMT (2,5 mg/kg ; i.p.) immédiatement après la contention a montré une augmentation du pourcentage d'entrées dans les bras ouverts, ce qui se traduit par un effet de type anxiolytique à 24h. Lorsque la 5-MeO-DMT est micro-injectée dans l'hippocampe dorsal, elle présente également des effets anxiolytiques, tandis que la micro-injection de l'antagoniste du récepteur 5-HT_{1A}, le WAY-100135 dans l'hippocampe dorsal, a inhibé ces effets anxiolytiques. Ces résultats suggèrent que l'effet de type anxiolytique de la 5-MeO-DMT implique les récepteurs 5-HT_{1A} de l'hippocampe dorsal (Guimarães et al., 1993; Netto & Guimarães, 1996). Enfin, dans un modèle d'anxiété induit par du salicylate de sodium, la 5-MeO-DMT (20 mg/kg ; i.p.) a montré un effet préventif lorsqu'elle était administrée 4 jours avant la réalisation du test comportemental Open Field, effectué 1 heure après l'administration du salicylate. Les souris traitées avec la 5-MeO-DMT ont passé davantage de temps au centre de l'arène, indiquant une réduction de l'état anxieux. Ces résultats suggèrent une action préventive de la 5-MeO-DMT sur l'anxiété (Winne et al., 2020).

II. RESULTATS

A. Objectifs

Les objectifs généraux de cette thèse et des deux articles qui en découlent, étaient d'examiner dans quelle mesure le contexte d'administration influence les effets pharmacologiques de la DMT et de la 5-MeO-DMT, en particulier sur leur potentiel effet antidépresseur et leurs effets indésirables.

Plusieurs études de phase 2 ont montré que la psilocybine induit une réduction des scores de dépression. Toutefois, son utilisation clinique présente certaines limites, notamment en raison de la durée prolongée de effets psychotropes aigus, nécessitant une supervision attentive. Grâce à leur courte demi-vie, la DMT et la 5-MeO-DMT pourraient présenter un avantage clinique en réduisant de temps d'encadrement requis. Cependant les études cliniques et précliniques sur ces substances restent limitées et l'influence du contexte d'administration sur leurs effets pharmacologiques demeure insuffisamment exploré, tant pour ces substances que pour les psychédéliques en général.

Les mécanismes pharmacologiques des psychédéliques et notamment ceux de la DMT et de la 5-MeO-DMT, ne sont pas encore entièrement élucidés. Si l'effet agoniste des récepteurs 5-HT_{2A} est bien documenté, son implication précise dans les effets antidépresseurs est encore débattue, ainsi que le rôle d'autres récepteurs sérotoninergiques, notamment le récepteur 5-HT_{1A}. De même, bien que l'induction de la neuroplasticité par les psychédéliques ait été démontrée, certains mécanismes restent peu étudiés et leur contribution dans leurs effets comportementaux nécessitent l'apport de preuves expérimentales supplémentaires. Enfin, l'influence du contexte d'administration sur la modulation des effets thérapeutiques et indésirables, ainsi que sur les mécanismes de neuroplasticité sous-jacent est une piste de recherche prometteuse. Le premier axe de ce travail repose sur une étude chez l'animal visant à caractériser les effets neuropharmacologiques aigus de la 5-MeO-DMT, à explorer son potentiel effet antidépresseur et à examiner certains aspects de neuroplasticité en lien avec une variation du contexte d'administration.

Quelques études cliniques de phase 1 portant sur la DMT et la 5-MeO-DMT ont mis en évidence certains effets indésirables, mais les données de sécurité restent encore limitées. Elles portent sur des faibles échantillons et sur des individus sélectionnés. Le deuxième objectif de ce travail de thèse a consisté à rechercher si le *setting* influe sur les effets indésirables de l'ayahuasca (DMT et IMAO), de la DMT et de la 5-MeO-DMT. Pour cela, nous avons effectué une revue systématique de la littérature portant sur les événements indésirables rapportés suite

à l'administration de ces substances dans différents contextes, cliniques et non cliniques, en vue d'identifier les facteurs susceptibles d'expliquer une éventuelle disparité.

Dans son ensemble, ce travail de thèse présenté au travers de deux articles avait pour but d'apporter des données sur les effets recherchés et indésirables de la DMT et de la 5-MeO-DMT et de fournir des connaissances sur l'impact du contexte de leur administration tant chez l'animal que chez l'Homme.

B. Études précliniques menées avec la 5-MeO-DMT et la DMT

1. Introduction

La 5-MeO-DMT se distingue des autres psychédéliques par un profil pharmacologique spécifique et une courte demi-vie, comparable à celle de la DMT. Cette caractéristique pourrait constituer un atout en milieu clinique en réduisant la durée de supervision nécessaire après son administration. Son mécanisme d'action repose, en partie, sur un effet agoniste des récepteurs 5-HT_{2A}, mais son affinité marquée pour le récepteur 5-HT_{1A} la différencie des autres substances psychédéliques, et certains auteurs la considèrent comme un psychédélique atypique (Dourron et al., 2023). Ce profil distinct pourrait s'avérer avantageux, car l'activité 5-HT_{1A} a déjà démontré un intérêt thérapeutique dans le traitement de l'anxiété, notamment avec la buspirone.

Cependant, les études cliniques portant sur la 5-MeO-DMT sont peu nombreuses et à des stades préliminaires. Face aux enjeux de santé publique, notamment dans le traitement des troubles anxiodépressifs, et au développement croissant de la recherche sur les psychédéliques, cette substance apparaît comme un potentiel candidat médicament. Néanmoins, des investigations approfondies, tant précliniques que cliniques, sont nécessaires pour préciser son mécanisme d'action, évaluer son profil de risque et caractériser sa potentielle efficacité thérapeutique.

Bien que l'importance du *set and setting* soit reconnue lors de l'administration des substances psychédéliques, tant pour les effets indésirables aigus, que pour les effets thérapeutiques durables (Haijen et al., 2018), ses bases neurobiologiques et ses mécanismes précis restent peu étudiés. Par exemple, il reste à déterminer dans quelle mesure des conditions d'administration distinctes peuvent moduler les effets pharmacologiques de ces substances.

Dans cette perspective, nos travaux ont exploré le profil neuropsychopharmacologique de la 5-MeO-DMT à travers des études chez la souris. Nous avons caractérisé ses effets aigus à l'aide d'approches électrophysiologiques, neurochimiques, et comportementales. De plus, nous avons évalué ses propriétés anxiolytiques et antidépressives potentielles, tant chez des souris saines que dans des modèles murins de dépression. Afin d'examiner l'influence du contexte d'administration, nous avons développé et validé un *setting* agréable et un aversif pour évaluer si les effets pharmacologiques variaient en fonction du contexte d'administration. Nous avons également exploré certains mécanismes de neuroplasticité, notamment à travers l'étude

des « filets périneuronaux » ou *perineuronal nets* (PNN), une structure de la matrice extracellulaire, dont la quantité autour des neurones, notamment GABAergiques, permet de moduler leur capacité à établir de nouvelles connections synaptiques avec les réseaux déjà-pré-existants. Cette forme de plasticité est intéressante dans le domaine des psychédéliques et de leur interaction avec l'environnement. En effet, la modulation de cette matrice extracellulaire est un élément clé qui permet de ré-ouvrir, ou au contraire de fermer, une période de plasticité synaptique en fonction de l'expérience vécu par l'individu.

De plus, nos recherches se sont étendues à d'autres aspects de la neuroplasticité, notamment en évaluant les variations de la protéine post-synaptique PSD-95, un marqueur des synapses glutamatergiques. Enfin, nous avons également évalué les effets de type anxiolytiques et antidépresseurs de la DMT chez des souris modèle de dépression afin de déterminer si les observations effectuées avec la 5-MeO-DMT pouvaient s'étendre à d'autres psychédéliques présentant des propriétés pharmacologiques différentes.

2. Résumé en français

Influence du contexte d'administration dans la réponse de type-antidépresseur du psychédélique 5-MeO-DMT

Des preuves suggèrent que les psychédéliques ont des effets bénéfiques, aigus et durables dans le traitement de la dépression. Des variables extra-pharmacologiques, connues sous le nom de « *set and setting* », incluant les dispositions individuelles (*set*) et l'environnement dans lequel l'expérience a lieu (*setting*), influenceraient le déroulement des expériences psychédéliques et le bien-être qui en résulte. Cette étude a examiné l'activité de type anxiolytique et antidépresseur de la 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT), en examinant comment le contexte d'administration influence la trajectoire des effets comportementaux. Nous avons également émis l'hypothèse que le 5-MeO-DMT réactive une période critique de plasticité, rendant le cerveau plus sensible à une réorganisation environnementale de la connectivité synaptique.

Chez des souris contrôles, non stressées, une dose unique élevée (5 ou 10 mg/kg) de 5-MeO-DMT a produit un effet de type antidépresseur 20 minutes après une administration intrapéritonéale, en particulier via une activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques. De manière intéressante, ces doses élevées ont conservé leurs effets antidépresseurs 24 heures après l'administration, tandis qu'une dose plus faible (0,5 mg/kg) n'a montré des bénéfices qu'à 24h, aussi bien chez les souris contrôles que chez les souris modèle de dépression, exposées à la corticostérone (CORT). Chez ces souris CORT, l'activité comportementale de la faible dose était amplifiée lorsque l'administration avait lieu dans un environnement positif, mais altérée dans un contexte négatif.

Nous avons ensuite recueilli des preuves indiquant que l'effet de type antidépresseur de la 5-MeO-DMT était corrélé à une diminution de la proportion de « filets périneuronaux » entourant les neurones à parvalbumine de l'hippocampe, lorsque l'administration se faisait dans un contexte positif, alors qu'une telle corrélation n'a pas été retrouvée dans un contexte négatif.

Dans l'ensemble, nos résultats soulignent l'importance d'optimiser et de standardiser les conditions environnementales lors de l'administration de psychédéliques, afin d'optimiser leur efficacité dans le traitement de la dépression tout en limitant les effets psychologiques indésirables.

3. Article

Influence of the context of administration in the antidepressant-like response of the psychedelic 5-MeO-DMT

Hacquet R^{1,2}, Pantiya P^{1,3}, Gotti G¹, Lejards C¹, Verret L¹, Chattipakorn S³, Mouledous L¹, Roussin A^{3*}, Guiard BP^{1*#}

¹Remember Team, Research Center on Animal Cognition (CRCA), Center of Integrative Biology (CBI), CNRS - University of Toulouse; CNRS, UPS, 31 067 Toulouse, France

²Département de Pharmacologie Clinique et Médicale, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France.

³Neurophysiology Unit, Cardiac Electrophysiology Research and Training Center, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand; Center of Excellence in Cardiac Electrophysiology Research, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand

*Authors have contributed equally.

#Corresponding authors: Pr Bruno Guiard

E-mail addresses: bruno.guiard@univ-tlse3.fr and anne.roussin@univ-tlse3.fr

Abstract: 245 words

Manuscript: 5000 words

References: 67

Figures: 5

ABSTRACT

Evidence suggests that psychedelics have acute and long-lasting beneficial effects in the treatment of depression. Extra-pharmacological variables, known as “set and setting”, including individual dispositions (set) and the surrounding environment (setting) would influence the course of psychedelic experiences and subsequent well-being. This study investigated the anxiolytic/antidepressant-like activity of 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT), examining how the context of administration influences the trajectory of behavioral effects. We also raised the possibility that 5-MeO-DMT reactivates a critical period of plasticity making the brain more susceptible to environmental reorganization of synaptic connectivity. In non-stressed control mice, a single high dose (5 or 10 mg/kg) of 5-MeO-DMT produced antidepressant-like effect 20 min after intraperitoneal administration, particularly in a post-synaptic 5-HT_{1A} receptor-dependent manner. Interestingly, high doses retained antidepressant-like effects 24hr after administration, while a low dose (0.5 mg/kg) showed only delayed benefits in both control and corticosterone (CORT)-exposed mice, a model of depression. In these CORT mice, the behavioral activity of the low dose is enhanced when the drug is administered in a positive environment, but impaired in a negative setting. We then collected evidence that the antidepressant-like effects of 5-MeO-DMT correlates with a decrease in the percentage of Perineuronal Nets on hippocampal parvalbumin neurons when administered in a positive setting, while such a correlation was not unveiled in a negative context. Overall, our results underscore the importance of optimizing and standardizing the environmental conditions of psychedelic administration to enhance their efficacy in the treatment of depression and to limit adverse psychological events.

1. INTRODUCTION

Recent systematic reviews and meta-analyses highlight the promise of psychedelic substances for major depression (Ko et al., 2023) notably for treatment-resistant depression (TRD) (Carhart-Harris et al., 2016). Among these substances, 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) is gaining growing interest. *In vitro*, 5-MeO-DMT behaves as a serotonin (5-HT) receptors agonist displaying a higher affinity for the 5-HT_{1A} receptor compared to the 5-HT_{2A} receptor subtype (3 vs. 907 nM, respectively) (Halberstadt et al., 2012; for review see Ermakova et al., 2021). At the functional level, it has been shown that the intravenous administration of 5-MeO-DMT suppresses the firing activity of dorsal raphe (DR) serotonergic neurons thereby demonstrating its ability to efficiently cross the blood-brain barrier to mediate central effects (Ragowski and Aghajanian, 1981; Aghajanian and Vandermaelen, 1982). To date, few studies have evaluated the behavioral effects of 5-MeO-DMT in rodents but the results unambiguously indicate that a single administration of 5-MeO-DMT elicits, 24h after administration, anxiolytic or antidepressant-like effects (Winne et al., 2020; Hesselgrave et al., 2021; Jefferson et al., 2022; Cameron et al., 2023; Nogueira et al., 2024). This is consistent with epidemiological surveys highlighting the fact that non-medical use of 5-MeO-DMT is associated with improvements of depressive and anxious symptoms in a naturalistic setting (Davis et al., 2018; Uthaug et al., 2019, Uthaug et al., 2020). Despite the latter data, the paucity of controlled clinical studies does not allow drawing any definitive conclusions about the therapeutic potential of 5-MeO-DMT in the field of mood disorders. So far, there is only one not randomized clinical study evaluating the antidepressant effects of 5-MeO-DMT. This phase 2 study shows that 87.5% (7/8) of TRD patients achieved remission one week after the administration of two to three single doses (6, 12 and 18 mg) of an inhaled formulation of 5-MeO-DMT (Reckweg et al., 2023).

One of the most exciting issue in the field of psychedelic substances is the influence of different factors such as the individual dispositions (set) in a dedicated environment (setting) on the trajectory of their behavioral effects. The “set and setting” hypothesis basically holds that the effects of psychedelics depend on extra-pharmacological parameters such as the personality traits, motivations, mood or even the physical, social, and cultural environment in which the administration and the experience takes place (Hartogsohn, 2017). The hypothesis has been raised that a “favourable context” contributes to favourable therapeutic outcomes (Carhart-Harris et al., 2018). Accordingly, a number of recent trials have demonstrated promising results with environmentally supported psychedelics sessions. In an attempt to assess factor that could

predict response to psychedelics, Carhart-Harris's group queried web-based survey in 266 participants to propose a model in which the context is a factor predicting a "peak" or "mystical-type" experience which subsequently predicts improvements in psychological well-being 2 weeks later (Carhart-Harris et al., 2018). In keeping with these findings, a prospective study including up to 654 individuals provided evidence that the setting component is positively associated with changes in wellbeing scores measured at 2 weeks after the psychedelic experience (Haijen et al., 2018). More recently, paying special attention to the context, a large cross-sectional study with 6,877 Ayahuasca consumers, a beverage containing *N,N*-dimethyltryptamine (DMT), reported an association between the setting of consumption during the ceremonies and mental health or wellbeing. Together, these studies shed new light on the influence of the setting or the living environment on the therapeutic activity of psychedelics.

Because antidepressant drugs produce their beneficial effects by stimulating different forms of brain plasticity such as adult hippocampal neurogenesis, elaboration of dendritic spines and new synapses which facilitates adaptation to the environment (Andrade and Rao, 2010), several studies have focused on these aspects to understand the mechanism of action of psychedelics. In particular, works from Castrén's group showed that antidepressant drugs reactivate developmental-like neuronal plasticity, which under appropriate environmental guidance, leads to the rewiring of a developmentally dysfunctional neural network (Castrén and Rantamäki, 2010). This critical period allows new synaptic connections through the disruption of chondroitin sulfate proteoglycans (i.e. the so called perineuronal nets, PNNs) that form an extracellular matrix around parvalbumin (PV)-containing inhibitory interneurons. This matrix stabilises synapses onto PV neurons (Berardi et al., 2004) and, doing so, regulates the "excitatory/inhibitory" balance in emotion-related brain regions whose alteration has often been associated with major depression (Page and Coutellier, 2019).

In the present study, we evaluated the potential anxiolytic/antidepressant-like effects of 5-MeO-DMT in non-stressed and depressed mice chronically exposed to corticosterone (CORT) and asked whether the manipulation of the setting influences the trajectory of its behavioral response. Going one step further, we also explored the possibility that 5-MeO-DMT might disorganize hippocampal synaptic connectivity underpinned by the PNNs making the brain more to environmental reorganization of synaptic connectivity.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Animals

8-week-old male or female C57Bl/6Rj mice (Charles River Laboratories, France) were housed five per cage under standard conditions with a 12h light/dark cycle in temperature-controlled room. Food and water were available *ad libitum*. All experimental procedures were conducted in accordance with the European directive 2010/63/EU and were approved by the French Ministry of Research and the local ethics committee (APAFIS#2022012617388541 v8#35130).

2.2. Drugs administration

5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) purchased from LGC standards (Molsheim, France) was dissolved in DMSO 3% (vehicle: Veh). The serotonin receptor antagonists WAY100635 maleate salt (0.5 mg/kg; i.p.) and MDL100907 (2 mg/kg; i.p.) and the tryptophan hydroxylase inhibitor, para-chlorophenylalanine methyl ester (PCPA, 150 mg/kg, i.p.; given twice daily for 3 consecutive days) were purchased from Merck (Saint-Quentin-Fallavier, France) and dissolved in NaCl 0.9 %, hydroxy propyl-beta-cyclo-dextrin 20 % and Tween 1% solution, respectively. Slow-release corticosterone pellets (CORT; 5 mg/pellet) were purchased from Innovative Research of America (Sarasota, FL, USA).

2.3. *In vivo* extracellular electrophysiological recordings of dorsal raphe serotonin (5-HT) neurons

Under anesthesia, single-barreled glass micropipettes were positioned using the following coordinates (in mm from lambda): AP=+1.0 to 1.2, L=0±0.1, V=-5 to -7. The presumed DR 5-HT neurons were then identified using the following criteria: a slow (0.5–2.5 Hz) and regular firing rate and long-duration (2–5 ms) bi- or triphasic extracellular waveform (Aghajanian and Vandermaelen, 1982). After the identification of these neurons, recording of their basal activity was performed upon stabilization before the administration of cumulative doses of 5-MeO-DMT.

2.4. *In vivo* intracerebral microdialysis and samples analysis

Under anesthesia, microdialysis probes were positioned in the ventral hippocampus using the following coordinates (in mm from bregma) according to the “The mouse brain” atlas (Franklin and Paxinos, 2001): AP=-2.9, L= ± 2.8, V= -4.4. Animals were allowed to recover from surgery overnight. The next day, the probes were continuously perfused with artificial CSF

(composition in mM: NaCl 147, KCl 3.5, CaCl₂ 1.26, MgCl₂ 1.2, NaH₂PO₄ 1.0, pH 7.4 ± 0.2; flow rate: 1.5 µL/min) containing citalopram (1 µM) to block the serotonin transporter and thereby to study the 5-HT. Dialysates were collected every 20 min before and after the administration of 5-MeO-DMT and the measurement of their 5-HT contents was performed using an high-performance liquid chromatography.

2.5. Behavioral tests

A battery of behavioral tests was performed for all the different experimental groups. This battery encompassed four tests (from the least to the most stressful) measuring anxiety in the open field (OF) and the elevated plus maze (EPM), self-care in the splash test (ST) and resignation in the tail suspension test (TST). Description of these tests and parameters studied are described in supplementary material. In the chronic experiments requiring the implantation of CORT pellets, Z-scores were calculated to integrate the performance of each animal across the comprehensive battery of behavioral tests as previously detailed (Guilloux et al., 2011). Details about the calculation of Z-scores can be retrieved in supplementary material.

2.6. Setting (+) and setting (-)

To evaluate the influence of the different settings on the effects of 5-MeO-DMT, two different environmental conditions were implemented. The setting (+) consisted of a cage illuminated with a soft white light (7 lux), containing sawdust from the mice's home cage. Palatable food (cookie), cotton for nesting and, a spherical object for exploration were added to the cage. The setting (-) consisted of a strongly illuminated cage with a bright white light (300 lux) and free of sawdust. To reinforce the aversive environment, three puddles of ethanol (50%) were deposited on the floor. To balance the two contexts in term of exploration, the setting (-) also contained a spherical object. Details regarding the validation of the settings can be retrieved in supplementary material. In the experiments involving the administration of 5-MeO-DMT, mice were habituated to the setting for three consecutive days before drug administration. During this habituation phase, animals were placed individually for two hours a day in the setting (+) or the setting (-). On the fourth day, they were placed in the designated setting for 30 minutes before 5-MeO-DMT or vehicle administration and stayed in this setting for an additional 1.5h. Behavioral tests were carried out 24h later.

2.7. Quantification of PV+ cells and their associated PNNs

The protocol of immunohistochemistry of PV and PNN is provided in supplementary material. Once done, examination of positively labeled cells was confined to the CA1 of the dorsal hippocampus. Quantifications of PV-immunoreactive (PV+) cells and PNN-PV immunoreactive (PNN+/PV+) cells were conducted using a DM6000B fluorescence microscope (Leica, Germany) equipped with a motorized X–Y sensitive stage and a video camera connected to a computerized image analysis system (Neurolucida, MBF Bioscience, USA). The number of PV+ cells and PV+ cells enwrapped by PNNs were counted for each section to obtain the percentage of colocalization between PV and PNN and therefore to calculate the PNN+/PV+ ratio.

2.8. Statistical analysis

Data were expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Analyses were performed using GraphPad Prism 9.5 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) and the experimental data across groups were compared using a one- or two-way analysis of variance (ANOVA) with (pre)-treatment, time and/or setting as main factors followed, when appropriate, by pairwise comparisons using Tukey's or Šídák's post-hoc tests. For the electrophysiological and microdialysis experiments but also for the validation of the different settings, we used a one sample t-test to compare the experimental groups to a theoretical value (100% representing baseline for electrophysiology and microdialysis and 50% for the chance value in the place preference). The linear relationship between depression Z-score and the percentage of PNN+/PV+ was analyzed by the Pearson's r (**Supplementary Tables S1-6**). Null hypothesis was rejected when $P \leq 0.05$.

3. RESULTS

Evaluation of the electrophysiological, neurochemical and neurobehavioral effects of a single administration of 5-MeO-DMT in non-stressed mice

Pharmacokinetic data show that the plasma half-life of 5-MeO-DMT is approximately 13 min in mice after intraperitoneal administration (Shen et al., 2010). In light of this property, we determined the effect of this compound on the activity of the serotonergic system immediately after administration. We found that cumulative doses of 5-MeO-DMT significantly reduced the spontaneous firing rate of this neuronal population in a time frame compatible with its plasma half-life (**Figure 1A**). Indeed, we observed a $55 \pm 7\%$ inhibition of basal DR 5-HT neurons firing rate 10 min after the administration of 5-MeO-DMT at the dose of 0.5 mg/kg; i.p. and an almost complete shutdown at the doses of 5 and 10 mg/kg; i.p. ($90 \pm 3\%$ and $98 \pm 1.7\%$, respectively) (**Figure 1A**). We also conducted intra-hippocampal microdialysis experiments to probe local extracellular serotonin levels ([5-HT]ext). As expected from our electrophysiological recordings, 5-MeO-DMT significantly reduced [5-HT]ext compared to baseline as shown by the calculation of the area under the curves and this whatever the dose (**Figure 1B**). We then conducted behavioral experiments submitting the mice successively to the open-field (OF) and the tail suspension test (TST) 20 min post 5-MeO-DMT administration. In the OF, acute 5-MeO-DMT did not modify the time spent in the center (**Figure 1C**) but elicited an almost complete inhibition of the number of entries in this compartment at the doses of 5 and 10 mg/kg; i.p. while it failed to do so at the dose of 0.5 mg/kg; i.p. (**Figure 1D**). However, we cannot attribute this effect to an anxiogenic response since at these high doses, we also observed a strong hypolocomotor activity (**Supplementary Table S2**). In the TST, acute 5-MeO-DMT produced antidepressant-like effects as shown by an increase in the latency of first immobility (**Figure 1E**) and/or a decrease in time of immobility (**Figure 1F**) at the doses of 5 and 10 mg/kg; i.p. It is noteworthy that the later effects are likely underestimated due to the hypolocomotion. Going one step further, we showed that the antidepressant-like effect of 5-MeO-DMT observed at the dose of 5 mg/kg; i.p. in the TST was not impacted by a pre-treatment with the 5-HT synthesis inhibitor para-chlorophenylalanine (PCPA) (**Figure 1G**) suggesting that such a beneficial effect is not related to its action on serotonergic neurons but likely on post-synaptic non-serotonergic cells. Since 5-MeO-DMT displays an affinity for the 5-HT1A and 5-HT2A receptor subtypes (Halberstadt et al., 2012), we evaluated to what extent the pharmacological inactivation of these molecular targets influenced 5-MeO-DMT-induced antidepressant-like effects. Our results indicated that the 5-HT1A (WAY100635) but not the 5-

HT2A (MDL100907) receptor antagonist blocked the acute antidepressant-like effect of 5-MeO-DMT (5 mg/kg; i.p.) (**Figure 1H**).

Evaluation of the neurobehavioral effects of 5-MeO-DMT 24h after its single administration in non-stressed and chronically stressed mice

Most of the psychedelic compounds promote anxiolytic and/or antidepressant-like effects 24h after their administration in rats or mice (Pham et al., 2017; Cameron et al., 2023; Lewis et al., 2023). Raising the possibility that 5-MeO-DMT (0.5 or 5 mg/kg; i.p.) displays the same property, we injected mice with 5-MeO-DMT (5 mg/kg; i.p.) and submitted 24h later the animals to a more comprehensive battery of behavioral tests recapitulating the core symptoms of depression such as anxiety in the OF and elevated plus maze (EPM), resignation in the TST and, self-care in the splash test (ST) (**Figure 2A**). None of the doses produced anxiolytic effects in the OF (**Figures 2B-C**) and the EPM (**Figures 2D-E**) but produced an antidepressant-like response in the TST (**Figures 2F-G**) while it failed to do so in the ST (**Figures 2H-I**). As expected at this time post drug administration, no change in locomotor activity was detected whatever the dose of 5-MeO-DMT (**Supplementary Table S2**). Anxiety and depression Z-scores integrating all these behavioral parameters into a single value were calculated. Our results clearly showed that 5-MeO-DMT did not influence anxious behavior while displaying antidepressant-like profile (**Figures 2J-K**). Interestingly, at these doses, female mice were not sensitive to 5-MeO-DMT in the different behavioral tests (**Supplementary Figures S1A-H and Table S3**) leading us to carry out our study in males only.

In a new set of experiments, we then implanted subcutaneous pellets delivering corticosterone (CORT) for 11 days (5 mg/kg/d; **Figure 2L**). As previously demonstrated (Cirulli et al., 1994), CORT-exposed mice showed a polydipsia relative to control SHAM mice (**Supplementary Figure S2A and Table S4**) thereby demonstrating the ability of the pellets to efficiently release the stress hormone. Deploying the same battery of tests, we showed that CORT-exposed mice did not exhibit an anxious phenotype (**Figure 2M, Supplementary Figures S2B-E and Table S4**) but displayed a marked depressive-like state which was significantly attenuated by 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) (**Figure 2N, Supplementary Figures S2F-I and Table S4**). No locomotor side effects were observed in these different experimental groups (**Supplementary Table S2**).

Influence of the setting in the neurobehavioral effects of 5-MeO-DMT 24h after its single administration in chronically stressed mice

While evidence emphasizes the importance of the setting in the trajectory of psychedelics effects (Golden et al., 2022), no preclinical studies addresses this possibility. On this backdrop, we developed and validated a positive setting based on mice preference for a compartment containing pleasant stimuli. In a two chambers box with a neutral and a so-called setting (+) compartment, we demonstrated that after a period of familiarization and habituation, mice showed a 63.5% preference for the latter enriched space (**Figure 3A**). Once this context was validated in groups of animals specifically dedicated for this purpose, we then examined in new groups of mice to what extent the setting (+) influences the trajectory of 5-MeO-DMT effects evaluated 24h after administration (**Figure 3B**). As observed in the normal setting, the anxiety Z-score of CORT-exposed mice was similar to that of SHAM animals and the administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) had no significant effect relative to SHAM or CORT mice (**Figure 3C, Supplementary Figures S3A-D and Table S4**). Regarding the depression Z-score, CORT-exposed mice displayed a pro-depressive-like state and the administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) completely reversed this phenotype (**Figure 3D, Supplementary Figures S3E-H and Table S4**). Remarkably, we noticed that the antidepressant-like effect of 5-MeO-DMT is more pronounced when injected in the setting (+) than in the normal setting (**Supplementary Figures S4 and Table S5**).

In a second part of this study, we developed and validated a negative setting based on mice avoidance for a compartment containing aversive stimuli. In a two chambers box with a neutral and a so-called setting (-) compartment, mice spent more time in the neutral context (~70%) thereby characterizing their avoidance for this environment (**Figure 4A**). Evaluating the influence of the setting (-) on 5-MeO-DMT-mediated responses (**Figure 4B**), we showed that CORT-exposed mice did not show any increase in anxiety Z-score when injected with the vehicle (**Figure 4C, Supplementary Figures S5A-D and Table S4**). However, a significant anxiogenic effect was unveiled 24h after the administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.). Moreover, under this experimental condition, 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) did not reverse the pro-depressive phenotype of CORT-exposed mice (**Figure 4D, Supplementary Figures S5E-H and Table S4**). Again, no confounding factors due to changes in locomotor activity were noted in these experiments conducted in the different settings (**Supplementary Table S2**).

Evaluation of the effects of 5-MeO-DMT 24h after its administration in chronically stressed mice on hippocampal plasticity

Because recent data demonstrate that the rapid therapeutic action of ketamine (Donegan and Lodge, 2017) or the shortening of venlafaxine's onset of action by the enriched environment (Coutens et al., 2023) is associated to a decrease in PNNs in the mouse hippocampus, we sought to determine the impact of 5-MeO-DMT on the percentage of perineuronal nets (PNNs) surrounding parvalbumin (PV)-positive neurons in the CA1 region of the hippocampus. Our results revealed that the percentage of PNNs around PV-expressing inhibitory interneurons (i.e. PNN+/PV+ ratio) was significantly decreased by 5-MeO-DMT in CORT-exposed mice receiving the psychedelic in the setting (+) (**Figures 5A-B and Supplementary Table S1**). Interestingly, a significant positive correlation between the PNN+/PV+ ratio and the depression Z-score was unveiled (**Figure 5B and 3D and Supplementary Table S1**). In a marked contrast, the PNN+/PV+ ratio was not modified in the setting (-) (**Figures 5D-E and 4D and Supplementary Table S1**). The density of PNNs and PV interneurons was not significantly modified across the experimental groups regardless the context of administration of 5-MeO-DMT (**Supplementary Table S6**).

4. DISCUSSION

The first purpose of this study was to explore the influence of 5-MeO-DMT on the serotonergic system. Using *in vivo* recording of DR 5-HT neurons, we highlight the ability of 5-MeO-DMT to decrease the firing rate of this specific cell population from the dose of 0.5 mg/kg while an almost complete silencing is observed at the higher doses (5 and 10 mg/kg). This finding is in line with seminal electrophysiological studies in rats in which the iontophoretic application of 5-MeO-DMT onto 5-HT neurons or its intravenous injection induced a complete cessation of DR 5-HT firing (Rogawski and Aghajanian, 1981; Aghajanian and Vandermaelen, 1982). This effect is a common feature of psychedelics since electrophysiological data show that LSD (Aghajanian and Vandermaelen, 1982), psilocin (Aghajanian and Hailgler, 1975) or DMT (Aghajanian and Hailgler, 1975) display almost the same potency at suppressing the firing of DR 5-HT neurons. Given that 5-MeO-DMT exhibits a high affinity for the 5-HT_{1A} receptor (Halberstadt et al., 2012), the inhibitory action reported herein likely results from the activation of inhibitory somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptor. However, other indirect mechanisms are possible such as the stimulation of 5-HT_{2A} receptor. Although 5-MeO-DMT displays a higher affinity for the 5-HT_{1A} receptor, recent BRET signaling assays show that 5-MeO-DMT is equipotent at stimulating 5-HT_{1A}- and 5-HT_{2A}-mediated responses (EC₅₀: 25.5 vs. 24.8 nM, respectively) (Warren et al., 2024). It is thus also conceivable that 5-MeO-DMT activates the 5-HT_{2A} receptor to decrease the firing rate of DR 5-HT neurons as a result of local GABA release (Boothman and Sharp, 2005). Alternatively, we could anticipate that 5-MeO-DMT acts as a serotonin transporter inhibitor increasing extracellular 5-HT levels in the DR which in turn would inhibit 5-HT firing as selective serotonin reuptake inhibitors do after acute administration. A recent study reported that 5-MeO-DMT inhibits *in vitro* [³H]5-HT uptake (Puigseslloses et al., 2024) but these results were observed in a micromolar range which is not compatible with the low dose used in the present *in vivo* study. Using intra-hippocampal microdialysis, we showed that 5-MeO-DMT decreases the local release of 5-HT with the same size effect between 0.5, 5 and 10 mg/kg. This emphasizes that a ceiling effect was reached at the lowest dose even if we cannot rule out that the inhibitory effect of 5-MeO-DMT could be maintained or even intensified over time at the highest doses. Using a battery of behavioral tests, we show that the two highest doses of 5-MeO-DMT (5 and 10 mg/kg) produced an antidepressant-like effect 20 min after its administration. Such a beneficial effect cannot be attributable to a psychostimulant effect since at these doses, it decreases the spontaneous locomotor activity. Because it is difficult to reconcile this response with an inhibition of the 5-

HT system, we posited that post-synaptic actions of 5-MeO-DMT may be of prime importance in producing antidepressant-like effect. We then tested an active dose of 5-MeO-DMT (5 mg/kg; i.p.) in mice pre-treated with the 5-HT synthesis inhibitor PCPA. Interestingly, in 5-HT depleted mice, the beneficial effect of 5-MeO-DMT remains intact thereby confirming our hypothesis that a post-synaptic target is responsible for the neurobehavioral of this psychedelic substance. Conducting pharmacological experiments to identify this target, we showed that the acute antidepressant-like effect of 5-MeO-DMT is blocked by the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY100635 but not by the 5-HT_{2A} receptor antagonist MDL100907. This result is in line with a recent study using 4-F,5-MeO-PyrT -an analogue of 5-MeO-DMT displaying an 800-fold higher affinity for the 5-HT_{1A} than the 5-HT_{2A} receptor- which promotes antidepressant-like effect in the social defeat model of depression whereas WAY100635 completely reverses this behavioral response (Warren et al., 2024). Nevertheless, evidence suggests that the 5-HT_{2A} receptor activation is critical in the therapeutic effects of psychedelics (Kwan et al., 2022) but conflicting reports have been yielded. Indeed, while ketanserin and other 5-HT₂ receptor antagonists block the antidepressant-like effects of various psychedelics such as psilocin (Takaba et al., 2023), psilocybin (Cao et al., 2022) or DMT (Serra et al., 2022), two recent studies could not completely block the antidepressant-like effects of psilocybin in response to the pharmacological inactivation of the 5-HT_{2A} receptor (Hesselgrave et al., 2021; Shao et al., 2021). Presumably, the receptor affinity profile of psychedelics receptor determines the receptor subtype(s) involved in their effects.

Testing the neurobehavioral effects of 5-MeO-DMT (0.5 and 5 mg/kg) 24h after its acute administration in non-stressed mice, we also observed an antidepressant-like effect in male but not in female. The sex differences in the behavioral effects of psychedelics have been poorly investigated but the paucity of studies on the topic reports a lower sensitivity of females to LSD (Páleníček et al., 2010) or DOI (Vohra et al., 2022). We thus focus our attention on male, bearing in mind that the underlying mechanisms and notably the putative differences in pharmacokinetic parameters between male and female warrant further investigations. Going one step further, we determined whether this beneficial effect is maintained under pathological conditions. The chronic mouse model of CORT exposure was repeatedly used to induce a robust and persistent depressive-like phenotype (David et al., 2009). Here, we used subcutaneously implanted CORT pellets (Demuyser et al., 2016) which has the advantage of producing rapid pro-depressive effects, i.e. after about ten days. Deploying a comprehensive battery of tests addressing stress-related symptoms, we showed that chronic CORT exposure does not

influence spontaneous anxiety but elicits a robust depressive-like phenotype compared to non-depressed control mice. Interestingly, 24h after 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg) administration, an antidepressant-like response was unveiled demonstrating its ability to counteract the effects of chronic stress even when it is cleared from the plasma.

Growing evidence suggests that the effects of antidepressant drugs such as the SSRIs or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are influenced by the living environment. For example, evidence demonstrates that the antidepressant-like effects of SSRIs or SNRIs are potentiated by long term exposure to enriched environment in term of size effect, delay of action or number of responders (Liu et al., 2017; Ramirez-Rodriguez et al., 2021; Coutens et al., 2023). It is proposed that SSRIs or SNRIs do not affect emotional state per se but they stimulate the neuronal plasticity and, as a result, the influence of the environment on stress-related responses. On the contrary, a stressful context could lead to a loss of therapeutic activity of serotonergic antidepressant drugs. Supporting this hypothesis, it has been shown that the chronic treatment with the SSRI fluoxetine in an enriched condition induces an improvement of depression-like phenotype in depressed mice whereas it produced a worsening of depressive-like state in a stressful condition (Branchi et al., 2013; Alboni et al., 2017; Poggini et al., 2021). These findings confirm that the nature of the context is a critical factor determining the trajectory of the therapeutic activity of SSRIs/SNRIs (Branchi, 2011; Viglione et al., 2019). In this study, we decided to implement and validate two distinct settings with different sensory (olfactory and visual), and motivational stimuli which were expected to induce opposite emotional states. In our experimental conditions, when the mice were injected with 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg) in a positive setting composed of reassuring and pleasant contextual elements, an antidepressant-like effect was observed 24h later. Interestingly, the effect was greater in this positive setting compared to the normal setting (comparison of the depression Z-score in CORT/5-MeO-DMT mice). However, when the mice were injected with 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg) in a negative setting containing aversive elements, the antidepressant-like effect was no-longer observed and an anxiogenic response appeared. These findings echo recent epidemiological data showing that the context could render a psychedelic not only clinically ineffective but also potentially harmful (Erritzoe and Richards, 2017; Simonsson et al., 2023). From these data, we raise the possibility that 5-MeO-DMT-mediated post-synaptic neurotransmission may lead to greater brain plasticity and higher susceptibility to environmental inputs as observed in human. For example, evidence show that music modulates the intensity of psychedelic effects (Kaelen et al., 2015; Strickland et al., 2021), while the emotional state preceding drug administration

impacts visual and cognitive effects (Studerus et al., 2012). Moreover, establishing an optimal set and setting, which includes preparation, psychological support and a pleasant environment, recent clinical studies report that such factors favor long lasting improvements in well-being scores (Haijen et al., 2018; Perkins et al., 2021). Conversely, an unfavorable set and setting favors challenging experiences that may lead to deleterious and lasting psychological consequences (Simonsson et al., 2023).

Different forms of plasticity might be involved in the influence of the environment on 5-MeO-DMT-induced neurobehavioral changes. Here, we explored the ability of 5-MeO-DMT to modify the expression of perineuronal nets (PNNs) to create a window of opportunity for changes in synaptic plasticity and therefore in neuronal networks according to the nature of the context. PNNs are functionally involved in the stabilization of excitatory synapses onto PV cells (Brückner et al., 2006) and play a role on emotional state and antidepressant drugs response. Indeed, increased PNNs formation was observed in the hippocampus of rodents chronically exposed to CORT (Alaiyed et al., 2020) or social defeat (Riga et al., 2017) which reduces hippocampal plasticity and impairs emotional abilities of stressed mice (Sultana et al., 2021). Conversely, SSRIs/SNRIs or ketamine reduce PNNs immunoreactivity in mice hippocampus (Matuszko et al., 2017; Alaiyed et al., 2019; Mukhopadhyay et al., 2021; Coutens et al., 2023). Here, we observed a significant decrease in the percentage of PNNs around PV-expressing inhibitory interneurons in CORT mice receiving 5-MeO-DMT in a positive setting. The latter findings are consistent with previous works showing that psychedelics reopen a critical period resulting in a heightened plasticity and therefore a higher sensitivity to environmental stimuli (Nardou et al., 2023). Nevertheless, our results also demonstrate that such a property of 5-MeO-DMT is impaired in a negative setting suggesting that malleability of synaptic connections in a negative environment could not operate. As a functional consequence, the brain neuronal network could remain fixed in the pathological CORT configuration. Taking all these results into consideration, it is possible that 5-MeO-DMT modifies PNNs expression in a brain region other than the hippocampus such as the amygdala to locally enhance plasticity and make the local network more sensitive to aversive environments. It would be interesting to determine whether the enzymatic digestion of PNNs potentiates the effects of 5-MeO-DMT or, the opposite, whether their stabilization with metalloproteases inhibitors blocks its effects in a positive or a negative setting. Mechanistically, since 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor are expressed on PV inhibitory interneuron (Aznar et al., 2003; Puig et al., 2010), one might expect that the stimulation of the signaling pathways

associated with one or both of these receptors directly modulate PNNs expression. Alternatively, 5-MeO-DMT might directly act on BDNF/TrkB receptors located on PV+ GABAergic neurons (Moliner et al., 2023; Lesnikova et al., 2021) and the downstream signaling could regulate PNNs expression.

Our study demonstrates that a single administration of a low dose of 5-MeO-DMT promotes antidepressant-like effect in a mouse model of depression in a context dependent manner and provide experimental evidence that this psychedelic is able to unlock a critical period of plasticity which can be both beneficial or detrimental on “emotionality” according to the nature of the context. This implies adopting a new theoretical approach to optimize the efficacy of psychedelics and reduces the probability of adverse events.

Acknowledgements: The authors greatly acknowledge Drs Sébastien Gauzin and Cedrick Florian from the Mouse Behavioral Core (MBC-CBI-ANEXPLO, Toulouse, France) for their expertise and assistance in setting up behavioral apparatus and procedures used in this manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no competing interests

5. REFERENCES

- Aghajanian GK**, Vandermaelen CP. Intracellular recordings from serotonergic dorsal raphe neurons: pacemaker potentials and the effect of LSD. *Brain Res.* 1982 Apr 29;238(2):463-9. doi: 10.1016/0006-8993(82)90124-x.
- Aghajanian GK**, Hailgler HJ. Hallucinogenic indoleamines: Preferential action upon presynaptic serotonin receptors. *Psychopharmacol Commun.* 1975;1(6):619-29.
- Alaiyed S**, McCann M, Mahajan G, Rajkowska G, Stockmeier CA, Kellar KJ, Wu JY, Conant K. Venlafaxine Stimulates an MMP-9-Dependent Increase in Excitatory/Inhibitory Balance in a Stress Model of Depression. *J Neurosci.* 2020 May 27;40(22):4418-4431. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2387-19.2020.
- Alaiyed S**, Bozzelli PL, Caccavano A, Wu JY, Conant K. Venlafaxine stimulates PNN proteolysis and MMP-9-dependent enhancement of gamma power; relevance to antidepressant efficacy. *J Neurochem.* 2019 Mar;148(6):810-821. doi: 10.1111/jnc.14671.
- Alboni S**, van Dijk RM, Poggini S, Milior G, Perrotta M, Drenth T, Brunello N, Wolfer DP, Limatola C, Amrein I, Cirulli F, Maggi L, Branchi I. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol Psychiatry.* 2017 Apr;22(4):552-561. doi: 10.1038/mp.2015.142.
- Andrade C**, Rao NS. How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry.* 2010 Oct;52(4):378-86. doi: 10.4103/0019-5545.74318.
- Aznar S**, Qian Z, Shah R, Rahbek B, Knudsen GM. The 5-HT1A serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin-containing neurons in the rat brain. *Brain Res.* 2003 Jan 3;959(1):58-67.
- Berardi N**, Pizzorusso T, Maffei L. Extracellular matrix and visual cortical plasticity: freeing the synapse. *Neuron.* 2004 Dec 16;44(6):905-8. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.008.
- Bert B**, Fink H, Hörtnagl H, Veh RW, Davies B, Theuring F, Kusserow H. Mice over-expressing the 5-HT(1A) receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res.* 2006 Feb 28;167(2):328-41.
- Boothman LJ**, Sharp T. A role for midbrain raphe gamma aminobutyric acid neurons in 5-hydroxytryptamine feedback control. *Neuroreport.* 2005 Jun 21;16(9):891-6. doi: 10.1097/00001756-200506210-00004.
- Branchi I**, Santarelli S, Capoccia S, Poggini S, D'Andrea I, Cirulli F, Alleva E. Antidepressant treatment outcome depends on the quality of the living environment: a pre-clinical investigation in mice. *PLoS One.* 2013 Apr 30;8(4):e62226. doi: 10.1371/journal.pone.0062226.
- Branchi I**. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Apr;36(3):339-51. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.08.011.
- Brückner G**, Szeöke S, Pavlica S, Grosche J, Kacza J. Axon initial segment ensheathed by extracellular matrix in perineuronal nets. *Neuroscience.* 2006;138(2):365-75. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.11.068.
- Cao D**, Yu J, Wang H, Luo Z, Liu X, He L, Qi J, Fan L, Tang L, Chen Z, Li J, Cheng J, Wang S. Structure-based discovery of nonhallucinogenic psychedelic analogs. *Science.* 2022 Jan 28;375(6579):403-411. doi: 10.1126/science.abl8615.
- Cameron LP**, Patel SD, Vargas MV, Barragan EV, Saeger HN, Warren HT, Chow WL, Gray JA, Olson DE. 5-HT2ARs Mediate Therapeutic Behavioral Effects of Psychedelic Tryptamines. *ACS Chem Neurosci.* 2023 Feb 1;14(3):351-358. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00718.
- Carhart-Harris RL**, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. Psilocybin with

psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jul;3(7):619-27. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.

Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, Kaelen M. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol*. 2018 Jul;32(7):725-731. doi: 10.1177/0269881118754710.

Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*. 2010 Apr;70(5):289-97. doi: 10.1002/dneu.20758.

Cirulli F, van Oers H, De Kloet ER, Levine S. Differential influence of corticosterone and dexamethasone on schedule-induced polydipsia in adrenalectomized rats. *Behav Brain Res*. 1994 Nov 16;65(1):33-9. doi: 10.1016/0166-4328(94)90070-1.

Coutens B, Lejards C, Bouisset G, Verret L, Rampon C, Guiard BP. Enriched environmental exposure reduces the onset of action of the serotonin norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine through its effect on parvalbumin interneurons plasticity in mice. *Transl Psychiatry*. 2023 Jun 26;13(1):227. doi: 10.1038/s41398-023-02519-x.

David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*. 2009 May 28;62(4):479-93. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.017.

Davis AK, Barsuglia JP, Lancelotta R, Grant RM, Renn E. The epidemiology of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *J Psychopharmacol*. 2018 Jul;32(7):779-792. doi: 10.1177/0269881118769063.

Demuyser T, Bentea E, Deneyer L, Albertini G, Massie A, Smolders I. Disruption of the HPA-axis through corticosterone-release pellets induces robust depressive-like behavior and reduced BDNF levels in mice. *Neurosci Lett*. 2016 Jul 28;626:119-25. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.026.

Donegan JJ, Lodge DJ. Hippocampal Perineuronal Nets Are Required for the Sustained Antidepressant Effect of Ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Apr 1;20(4):354-358. doi: 10.1093/ijnp/pyw095.

Ermakova AO, Dunbar F, Rucker J, Johnson MW. A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. *J Psychopharmacol*. 2022 Mar;36(3):273-294. doi: 10.1177/02698811211050543.

Erritzoe D, Richards WA. Lessons to be learned from early psychedelic therapy in Denmark. *Nord J Psychiatry*. 2017 Oct;71(7):487-488. doi: 10.1080/08039488.2017.1336252.

Franklin K and Paxinos G. "The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates." (2001). The Third Edition.

Guilloux JP, Seney M, Edgar N, Sibille E. Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice: relevance to emotionality and sex. *J Neurosci Methods*. 2011 Apr 15;197(1):21-31. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.01.019.

Golden TL, Magsamen S, Sandu CC, Lin S, Roebuck GM, Shi KM, Barrett FS. Effects of Setting on Psychedelic Experiences, Therapies, and Outcomes: A Rapid Scoping Review of the Literature. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;56:35-70. doi: 10.1007/7854_2021_298.

Haijen ECHM, Kaelen M, Roseman L, Timmermann C, Kettner H, Russ S, Nutt D, Daws RE, Hampshire ADG, Lorenz R, Carhart-Harris RL. Predicting Responses to Psychedelics: A Prospective Study. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 2;9:897. doi: 10.3389/fphar.2018.00897.

Halberstadt AL, Nichols DE, Geyer MA. Behavioral effects of $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrahydro-5-MeO-DMT in rats: comparison with 5-MeO-DMT administered in combination with a monoamine oxidase inhibitor. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Jun;221(4):709-18.

Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016 Dec;30(12):1259-1267. doi: 10.1177/0269881116677852.

Hesselgrave N, Troppoli TA, Wulff AB, Cole AB, Thompson SM. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Apr 27;118(17):e2022489118. doi: 10.1073/pnas.2022489118.

Jefferson SJ, Gregg I, Dibbs M, Liao C, Wu H, Davoudian PA, Woodburn SC, Wehrle PH, Sprouse JS, Sherwood AM, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. 5-MeO-DMT modifies innate behaviors and promotes structural neural plasticity in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Aug;48(9):1257-1266. doi: 10.1038/s41386-023-01572-w.

Kaelen M, Barrett FS, Roseman L, Lorenz R, Family N, Bolstridge M, Curran HV, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Oct;232(19):3607-14. doi: 10.1007/s00213-015-4014-y.

Ko K, Kopra EI, Cleare AJ, Rucker JJ. Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023 Feb 1;322:194-204. doi: 10.1016/j.jad.2022.09.168.

Kwan AC, Olson DE, Preller KH, Roth BL. The neural basis of psychedelic action. *Nat Neurosci.* 2022 Nov;25(11):1407-1419. doi: 10.1038/s41593-022-01177-4.

Lesnikova A, Casarotto PC, Fred SM, Voipio M, Winkel F, Steinzeig A, Antila H, Umemori J, Biojone C, Castrén E. Chondroitinase and Antidepressants Promote Plasticity by Releasing TRKB from Dephosphorylating Control of PTP σ in Parvalbumin Neurons. *J Neurosci.* 2021 Feb 3;41(5):972-980. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2228-20.2020.

Lewis V, Bonniwell EM, Lanham JK, Ghaffari A, Sheshbaradaran H, Cao AB, Calkins MM, Bautista-Carro MA, Arsenault E, Telfer A, Taghavi-Abkuh FF, Malcolm NJ, El Sayegh F, Abizaid A, Schmid Y, Morton K, Halberstadt AL, Aguilar-Valles A, McCorvy JD. A non-hallucinogenic LSD analog with therapeutic potential for mood disorders. *Cell Rep.* 2023 Mar 28;42(3):112203. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112203.

Liu C, Gu JY, Han JH, Yan FL, Li Y, Lv TT, Zhao LQ, Shao QJ, Feng YY, Zhang XY, Wang CH. Enriched environment combined with fluoxetine ameliorates depression-like behaviors and hippocampal SYP expression in a rat CUS model. *Brain Res Bull.* 2017 Oct;135:33-39. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.09.009.

Moliner R, Giry M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, Antenucci L, Kot EF, Goncharuk SA, Kaurinkoski K, Kuutti M, Fred SM, Elsilä LV, Sakson S, Cannarozzo C, Diniz CRAF, Seiffert N, Rubiolo A, Haapaniemi H, Meshi E, Nagaeva E, Öhman T, Róg T, Kankuri E, Vilar M, Varjosalo M, Korpi ER, Permi P, Mineev KS, Saarma M, Vattulainen I, Casarotto PC, Castrén E. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci.* 2023 Jun;26(6):1032-1041. doi: 10.1038/s41593-023-01316-5.

Mukhopadhyay S, Chatterjee A, Tiwari P, Ghai U, Vaidya VA. Postnatal Fluoxetine Treatment Alters Perineuronal Net Formation and Maintenance in the Hippocampus. *eNeuro.* 2021 Apr 13;8(2):ENEURO.0424-20.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0424-20.2021.

Nardou R, Sawyer E, Song YJ, Wilkinson M, Padovan-Hernandez Y, de Deus JL, Wright N, Lama C, Faltin S, Goff LA, Stein-O'Brien GL, Dölen G. Psychedelics reopen the social reward learning critical period. *Nature.* 2023 Jun;618(7966):790-798. doi: 10.1038/s41586-023-06204-3.

Nogueira M, Ferreira Golbert DC, Menezes R, Nóbrega de Almeida R, Galvão-Coelho NL, Siroky AN, Lima TZ, Maia H, Leão KE, Leão RN. Serotonergic psychedelic 5-MeO-DMT alters plasticity-related gene expression and generates anxiolytic effects in stressed mice. *Mol Psychiatry.* 2024 Jul 5. doi: 10.1038/s41380-024-02655-w.

Páleníček T, Hlinák Z, Bubeníková-Valesová V, Novák T, Horáček J. Sex differences in the effects of N,N-diethyllysergamide (LSD) on behavioural activity and prepulse inhibition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 May 30;34(4):588-96. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.008.

Page CE, Coutellier L. Prefrontal excitatory/inhibitory balance in stress and emotional disorders: Evidence for over-inhibition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Oct;105:39-51. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.07.024.

Pham TH, Mendez-David I, Defaix C, Guiard BP, Tritschler L, David DJ, Gardier AM. Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJ mice. *Neuropharmacology*. 2017 Jan;112(Pt A):198-209. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.010.

Perkins D, Schubert V, Simonová H, Tófoli LF, Bouso JC, Horák M, Galvão-Coelho NL, Sarris J. Influence of Context and Setting on the Mental Health and Wellbeing Outcomes of Ayahuasca Drinkers: Results of a Large International Survey. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 21;12:623979. doi: 10.3389/fphar.2021.623979.

Poggini S, Matte Bon G, Golia MT, Ciano Albanese N, Viglione A, Poleggi A, Limatola C, Maggi L, Branchi I. Selecting antidepressants according to a drug-by-environment interaction: A comparison of fluoxetine and minocycline effects in mice living either in enriched or stressful conditions. *Behav Brain Res*. 2021 Jun 25;408:113256. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113256.

Puig MV, Watakabe A, Ushimaru M, Yamamori T, Kawaguchi Y. Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *J Neurosci*. 2010 Feb 10;30(6):2211-22.

Puigseslloses P, Nadal-Gratacós N, Ketsela G, Weiss N, Berzosa X, Estrada-Tejedor R, Islam MN, Holy M, Niello M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E, Sitte HH, López-Arnau R. Structure-activity relationships of serotonergic 5-MeO-DMT derivatives: insights into psychoactive and thermoregulatory properties. *Mol Psychiatry*. 2024 Mar 14. doi: 10.1038/s41380-024-02506-8.

Ramírez-Rodríguez GB, Vega-Rivera NM, Meneses-San Juan D, Ortiz-López L, Estrada-Camarena EM, Flores-Ramos M. Short Daily Exposure to Environmental Enrichment, Fluoxetine, or Their Combination Reverses Deterioration of the Coat and Anhedonia Behaviors with Differential Effects on Hippocampal Neurogenesis in Chronically Stressed Mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 12;22(20):10976. doi: 10.3390/ijms222010976.

Reckweg JT, van Leeuwen CJ, Henquet C, van Amelsvoort T, Theunissen EL, Mason NL, Paci R, Terwey TH, Ramaekers JG. A phase 1/2 trial to assess safety and efficacy of a vaporized 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine formulation (GH001) in patients with treatment-resistant depression. *Front Psychiatry*. 2023 Jun 20;14:1133414. doi: 10.3389/fpsy.2023.1133414.

Riga D, Kramvis I, Koskinen MK, van Bokhoven P, van der Harst JE, Heistek TS, Jaap Timmerman A, van Nierop P, van der Schors RC, Pieneman AW, de Weger A, van Mourik Y, Schoffelman ANM, Mansvelder HD, Meredith RM, Hoogendijk WJG, Smit AB, Spijker S. Hippocampal extracellular matrix alterations contribute to cognitive impairment associated with a chronic depressive-like state in rats. *Sci Transl Med*. 2017 Dec 20;9(421):eaai8753. doi: 10.1126/scitranslmed.aai8753.

Rogawski MA, Aghajanian GK. Serotonin autoreceptors on dorsal raphe neurons: structure-activity relationships of tryptamine analogs. *J Neurosci*. 1981 Oct;1(10):1148-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-10-01148.1981.

Serra YA, Barros-Santos T, Anjos-Santos A, Kisaki ND, Jovita-Farias C, Leite JPC, Santana MCE, Coimbra JPSA, de Jesus NMS, Sulima A, Barbosa PCR, Malpezzi-Marinho ELA, Rice KC, Oliveira-Lima AJ, Berro LF, Marinho EAV. Role of 5-HT2A receptors in the effects of

ayahuasca on ethanol self-administration using a two-bottle choice paradigm in male mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jun;239(6):1679-1687. doi: 10.1007/s00213-022-06104-w.

Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, Kwan AC. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*. 2021 Aug 18;109(16):2535-2544.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2021.06.008.

Shen HW, Jiang XL, Winter JC, Yu AM. Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions. *Curr Drug Metab*. 2010 Oct;11(8):659-66. doi: 10.2174/138920010794233495.

Simonsson O, Hendricks PS, Chambers R, Osika W, Goldberg SB. Prevalence and associations of challenging, difficult or distressing experiences using classic psychedelics. *J Affect Disord*. 2023 Apr 1;326:105-110. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.073.

Strickland JC, Garcia-Romeu A, Johnson MW. Set and Setting: A Randomized Study of Different Musical Genres in Supporting Psychedelic Therapy. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020 Dec 29;4(2):472-478. doi: 10.1021/acspsci.0c00187.

Studerus E, Gamma A, Komater M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One*. 2012;7(2):e30800. doi: 10.1371/journal.pone.0030800.

Sultana R, Brooks CB, Shrestha A, Ogundele OM, Lee CC. Perineuronal Nets in the Prefrontal Cortex of a Schizophrenia Mouse Model: Assessment of Neuroanatomical, Electrophysiological, and Behavioral Contributions. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 15;22(20):11140. doi: 10.3390/ijms222011140.

Takaba R, Ibi D, Yoshida K, Hosomi E, Kawase R, Kitagawa H, Goto H, Achiwa M, Mizutani K, Maeda K, González-Maeso J, Kitagaki S, Hiramatsu M. Ethopharmacological evaluation of antidepressant-like effect of serotonergic psychedelics in C57BL/6J male mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2023 Oct 24. doi: 10.1007/s00210-023-02778-x.

Uthaug MV, Lancelotta R, van Oorsouw K, Kuypers KPC, Mason N, Rak J, Šuláková A, Jurok R, Maryška M, Kuchař M, Páleníček T, Riba J, Ramaekers JG. A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Sep;236(9):2653-2666. doi: 10.1007/s00213-019-05236-w.

Uthaug MV, Lancelotta R, Szabo A, Davis AK, Riba J, Ramaekers JG. Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Mar;237(3):773-785. doi: 10.1007/s00213-019-05414-w.

Viglione A, Chiarotti F, Poggini S, Giuliani A, Branchi I. Predicting antidepressant treatment outcome based on socioeconomic status and citalopram dose. *Pharmacogenomics J*. 2019 Dec;19(6):538-546. doi: 10.1038/s41397-019-0080-6.

Vohra HZ, Saunders JM, Jaster AM, de la Fuente Revenga M, Jimenez J, Fernández-Teruel A, Wolstenholme JT, Beardsley PM, González-Maeso J. Sex-specific effects of psychedelics on prepulse inhibition of startle in 129S6/SvEv mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jun;239(6):1649-1664. doi: 10.1007/s00213-021-05913-9.

Warren AL, Lankri D, Cunningham MJ, Serrano IC, Parise LF, Kruegel AC, Duggan P, Zilberg G, Capper MJ, Havel V, Russo SJ, Sames D, Wacker D. Structural pharmacology and therapeutic potential of 5-methoxytryptamines. *Nature*. 2024 Jun;630(8015):237-246. doi: 10.1038/s41586-024-07403-2.

Winne J, Boerner BC, Malfatti T, Brisa E, Doerl J, Nogueira I, Leão KE, Leão RN. Anxiety-like behavior induced by salicylate depends on age and can be prevented by a single dose of 5-MeO-DMT. *Exp Neurol*. 2020 Apr;326:113175. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113175.

FIGURES

Figure 1 NON-STRESSED MICE - 20 MINUTES

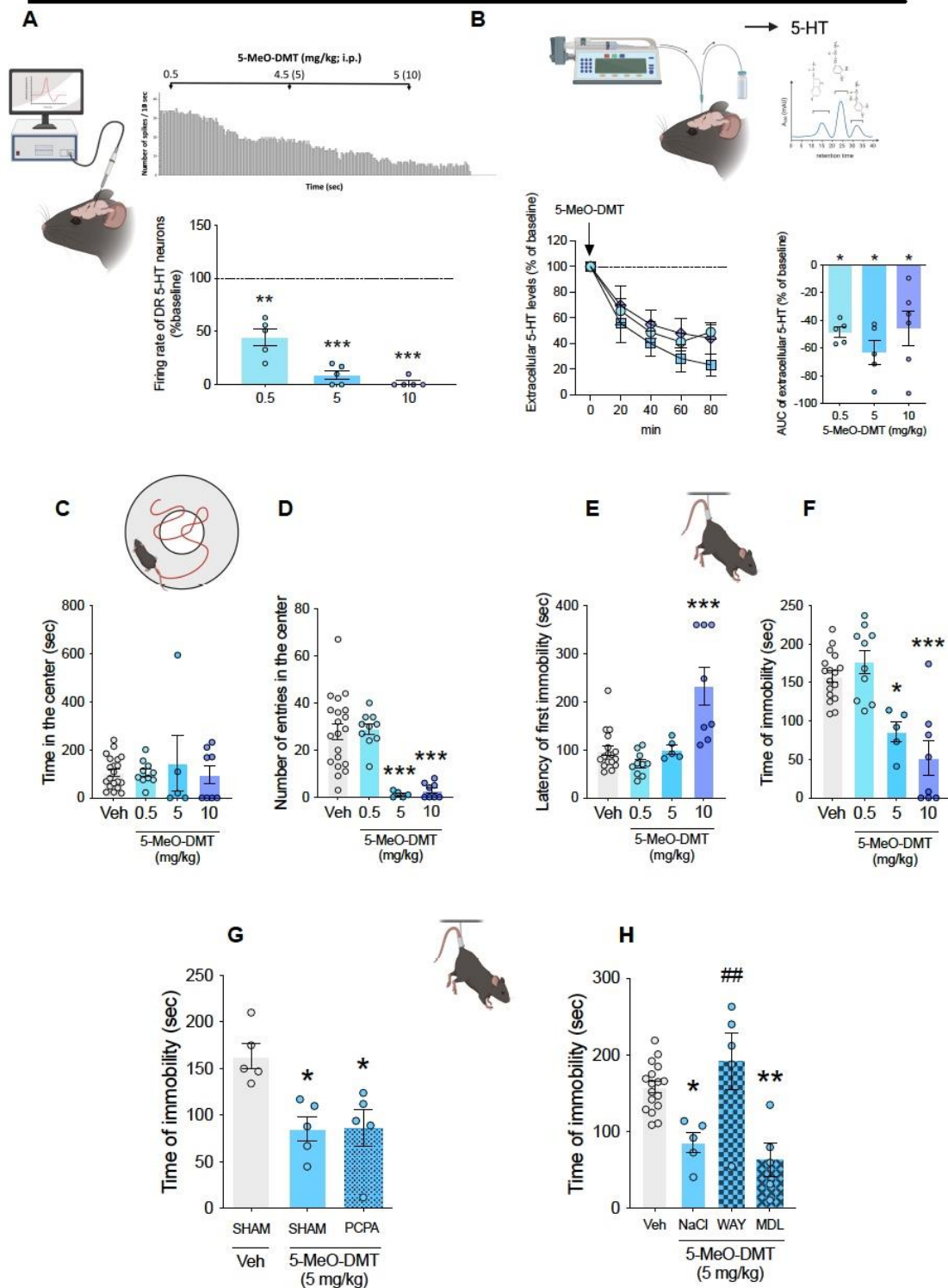
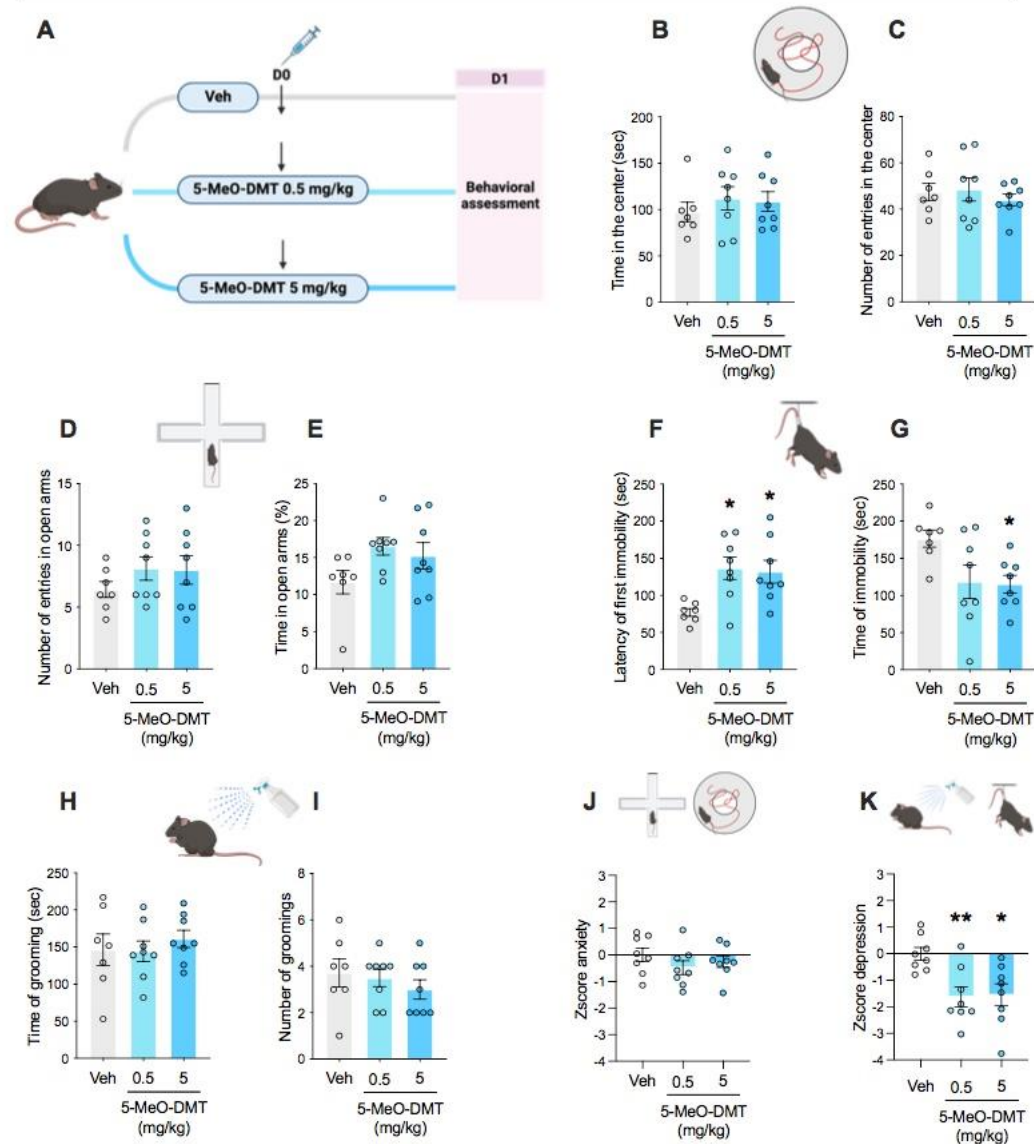


Figure 1: Effect of 5-MeO-DMT on the activity of the serotonergic system and related emotional behavior 20 min after its acute systemic administration in non-stressed male mice. (A) Mean $\pm$ SEM of spontaneous firing rate of presumed dorsal raphe (DR) 5-HT neurons

(expressed in percentage of baseline) following the administration of cumulative doses of 5-MeO-DMT (0.5, 4,5 and 5 mg/kg; i.p.; n=5 per group) using *in vivo* electrophysiology and example of representative DR 5-HT neuronal recording. The arrow indicates the drug injection. **(B)** Time course and area under the curve (AUC) expressed as mean $\pm$ SEM of hippocampal extracellular 5-HT levels ([5-HT]ext) in response to 5-MeO-DMT (0.5, 5 and 10 mg/kg; i.p.; n=5 per group) using *in vivo* intra-hippocampal microdialysis. The arrow represents the drug injection. **(C-D)** Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open-field (OF) in response to 5-MeO-DMT (0.5, 5 and 10 mg/kg; i.p.; n=5-10 per group) or its vehicle (n=20). **(E-F)** Mean $\pm$ SEM of latency of first immobility and total time of immobility assessed in the tail suspension test (TST) in response to 5-MeO-DMT (0.5, 5 and 10 mg/kg; i.p.; n=5-10 per group) or its vehicle (Veh; n=17). **(G)** Mean $\pm$ SEM of time of immobility in the TST in SHAM mice in response to 5-MeO-DMT (5 mg/kg; i.p.; n=5) or its vehicle (n=5) as well as in mice pre-treated with the selective and irreversible tryptophan hydroxylase inhibitor para-chlorophenylalanine (PCPA; 2x 150 mg/kg/day for 3 days; i.p) in response to 5-MeO-DMT (5 mg/kg; i.p.; n=5). **(H)** Mean $\pm$ SEM of time of immobility in the TST in response to 5-MeO-DMT (5 mg/kg; i.p.; n=5) or its vehicle (Veh; n=17) in mice pre-treated with the 5-HT1A receptor antagonist WAY100635 (0.5 mg/kg; i.p.; n=5) or the 5-HT2A receptor antagonist MDL100907 (2 mg/kg; i.p.; n=5). Statistics: *p<0.05; **p<0.01 and ***p<0.001: significantly different from baseline or mice injected with vehicle (Veh). ##p<0.01: significantly different from mice injected NaCl/5-MeO-DMT (5 mg/kg).

Figure 2

NON-STRESSED MICE - 24 HOURS



CORT MICE - 24 HOURS

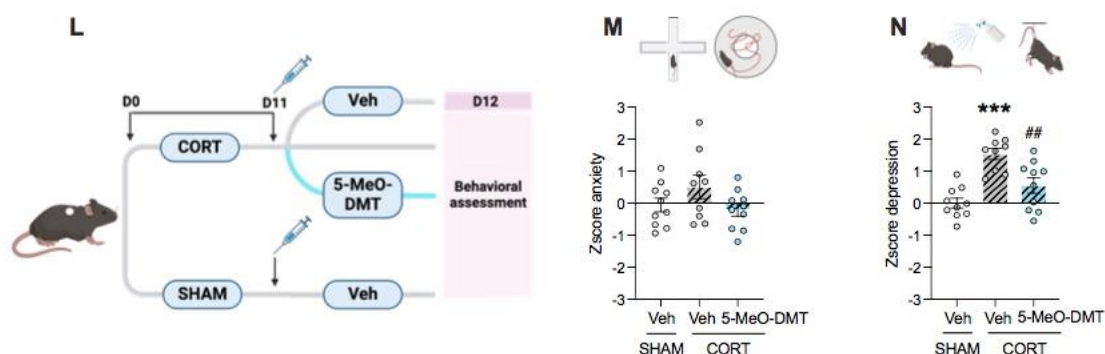


Figure 2: Effect of 5-MeO-DMT on emotional behavior 24 hours after its acute systemic administration in non-stressed and stressed male mice. (A-K) Non-stressed mice were

injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 and 5 mg/kg; i.p.; n=8 per group) or its vehicle (Veh; n=7) and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. **(A)** Experimental protocol. **(B-C)** Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open-field (OF). **(D-E)** Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). **(F-G)** Mean $\pm$ SEM of latency of first immobility and total time of immobility assessed in the tail suspension (TST) test. **(H-I)** Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming assessed in the splash test (ST) test. **(J-K)** Mean $\pm$ SEM of integrated anxiety and depression Z-scores obtained from independent behavioral tests in the same animal. **(L-N)** Stressed mice chronically exposed to corticosterone (CORT) pellets for 11 days were injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) or its vehicle and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. **(L)** Experimental protocol. **(M-N)** Mean $\pm$ SEM of integrated anxiety and depression Z-scores obtained from independent behavioral tests in the same animal. The group of control non-stressed animals was composed of mice implanted with control pellets for 11 days and injected with a single administration of vehicle (SHAM/Veh; n=10) and the CORT groups were composed of 19 mice (CORT/Veh; n=9 and CORT/5-MeO-DMT; n=10). Statistics: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$: significantly different from mice injected with SHAM/Veh. ## $p < 0.01$: significantly different from mice injected CORT/Veh.

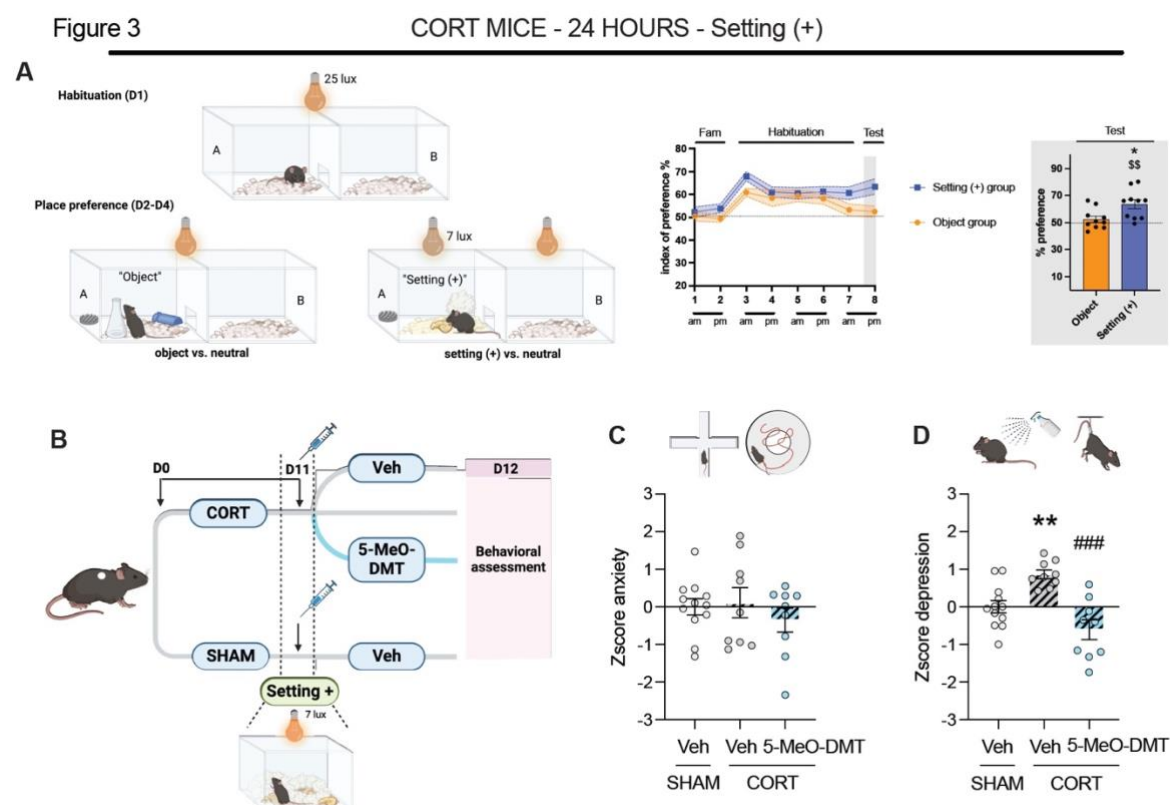


Figure 3: Effect of 5-MeO-DMT on emotional behavior 24 hours after its acute systemic administration in a positive setting in stressed male mice. (A) Left panel: validation of the setting (+). On day 1 (familiarization), mice were placed in a 2-chamber device allowing them to move freely between two similar neutral compartments (two session of 10 min). The next days, from day 2 to day 4, mice were placed for habituation in a 2-chamber device allowing

them to move freely between a compartment containing pleasant elements (see material and methods for more details) and a neutral compartment (two session of 10 min/day). This corresponds to the “setting (+) group”. The control “object group” consisted in mice allowed to move freely between a compartment containing different objects and a neutral compartment. An index preference was calculated in both groups of animals i.e., the “object group” and the “setting (+) group”. Right panel: mean $\pm$ SEM of time (in %) of index preference for the “setting (+)” and the “object” groups calculated twice a day from the third to the eighth session of exploration. Histograms in the gray frame represent the preference index calculated at the eighth session (n=10 per group). Statistics: * p <0.05: significantly different from the “object group”. \$\$\$ p <0.01: significantly different from the chance value set at 50%. **(B)** Experimental protocol. Stressed mice chronically exposed to corticosterone (CORT) pellets for 11 days were injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) or its vehicle in the positive setting [setting (+)] and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. **(C-D)** Mean $\pm$ SEM of integrated anxiety and depression Z-scores obtained from independent behavioral tests in the same animals. The group of control non-stressed animals was composed of mice implanted with control pellets (SHAM) for 11 days and injected with a single administration of vehicle (SHAM/Veh; n=12) and the CORT groups were composed of 18 mice (CORT/Veh; n=9 and CORT/5-MeO-DMT; n=9). Statistics: ** p <0.01: significantly different from mice injected with SHAM/Veh. # p <0.05 and ### p <0.001: significantly different from mice injected with CORT/Veh.

Figure 4 CORT MICE - 24 HOURS - Setting (-)

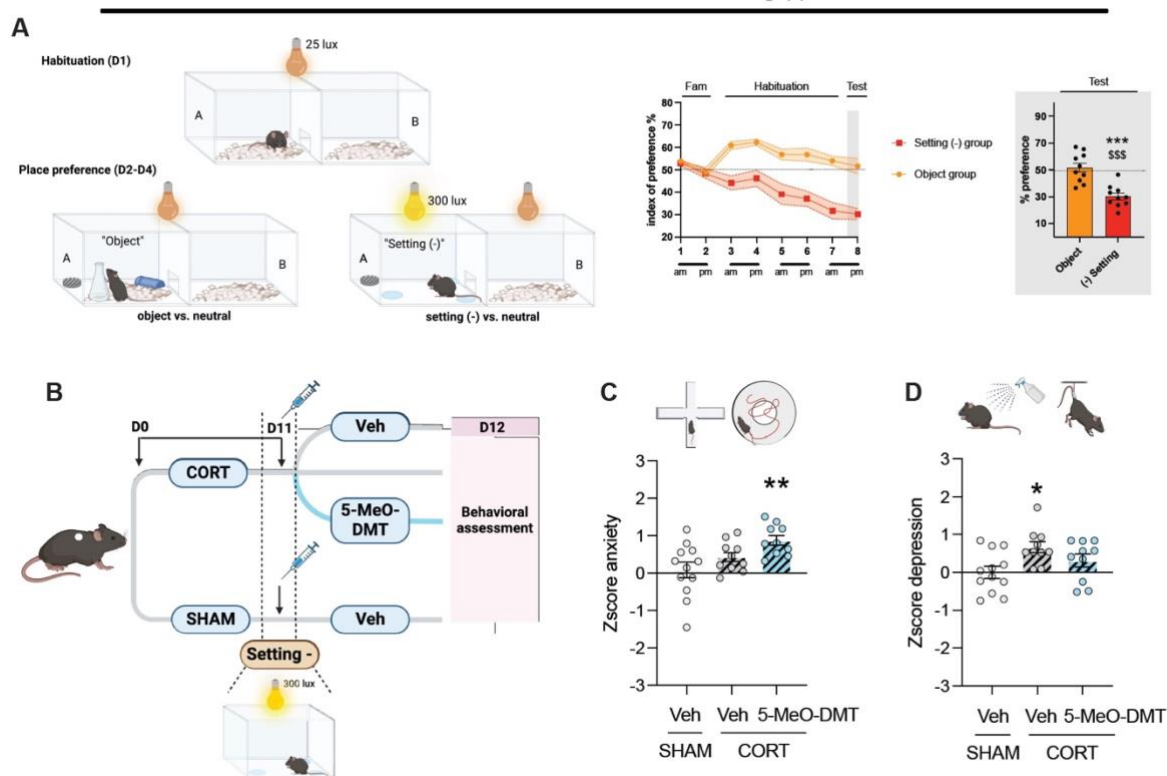


Figure 4: Effect of 5-MeO-DMT on emotional behavior 24 hours after its acute systemic administration in a negative setting in stressed male mice. (A) Left panel: validation of the setting (-). On day 1 (familiarization), mice were placed for habituation in a 2-chamber device

allowing them to move freely between two similar neutral compartments (two session of 10 min). The next days, from day 2 to day 4, mice were placed in a 2-chamber device allowing them to move freely between a compartment containing aversive elements (see material and methods for more details) and a neutral compartment (two session of 10 min/day). This corresponds to the “setting (-) group”. The control “object group” consisted in mice allowed to move freely between a compartment containing different objects and a neutral compartment. An index preference was calculated in both groups of animals i.e., the "object group" and the "setting (-) group". Right panel: mean $\pm$ SEM of time (in %) of index preference for the setting (-) calculated twice a day from the third to the eighth session of exploration. Histograms in the gray frame represent the preference index calculated at the eighth session (n=10 per group). Statistics: *** $p < 0.001$: significantly different from the “object group”. \$\$\$ $p < 0.001$: significantly different from the chance value set at 50%. **(B)** Experimental protocol. Stressed mice chronically exposed to corticosterone (CORT) pellets for 11 days were injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) or its vehicle in a negative setting [setting (-)] and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. **(C-D)** Mean $\pm$ SEM of integrated anxiety and depression Z-scores obtained from independent behavioral tests in the same animal. The group of control non-stressed animals was composed of mice implanted with control pellets (SHAM) for 11 days and injected with a single administration of vehicle (SHAM/Veh; n=12) and the CORT groups were composed of 20 mice (CORT/Veh; n= 10 and CORT/5-MeO-DMT; n=10). Statistics: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$: significantly different from mice injected with SHAM/Veh.

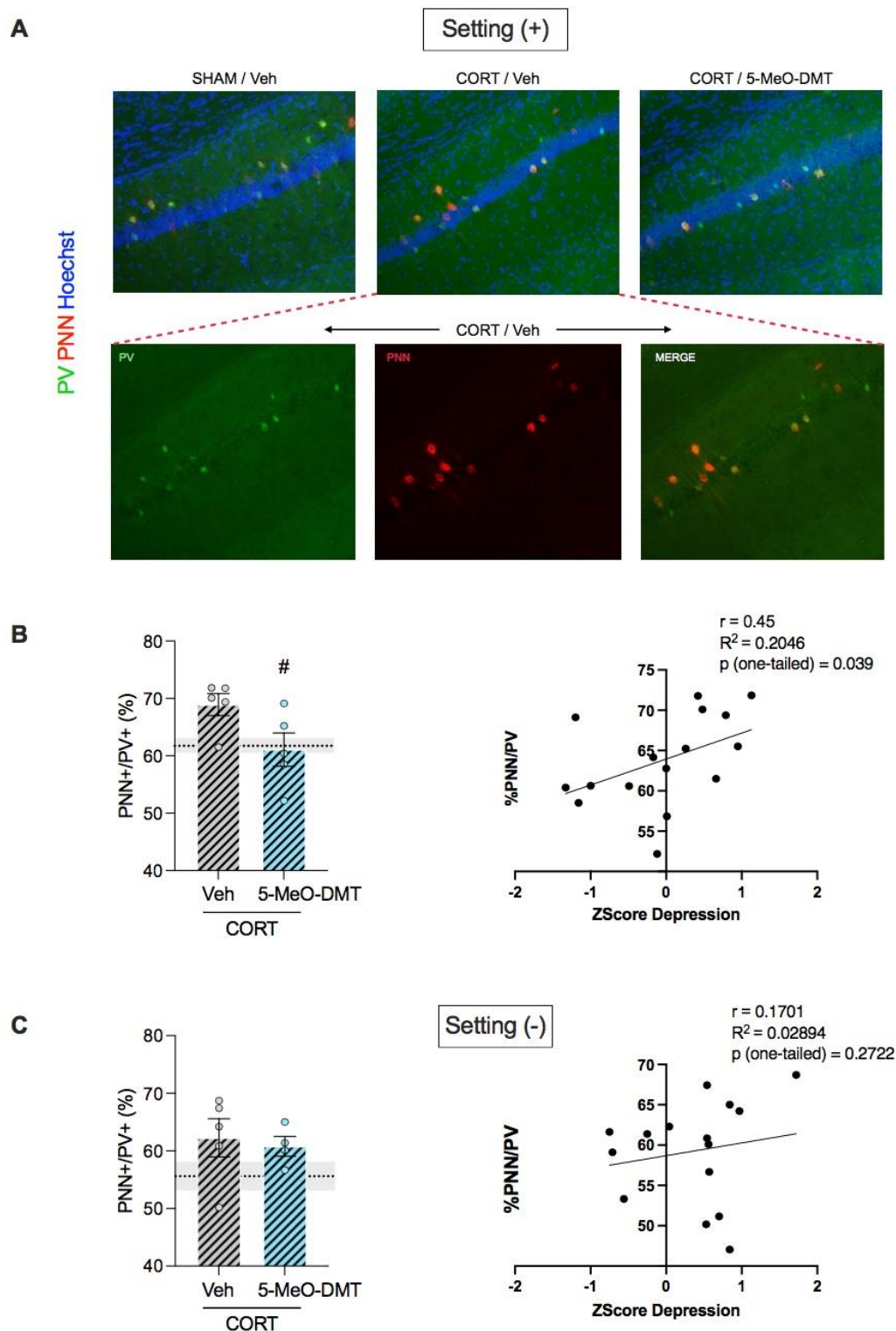
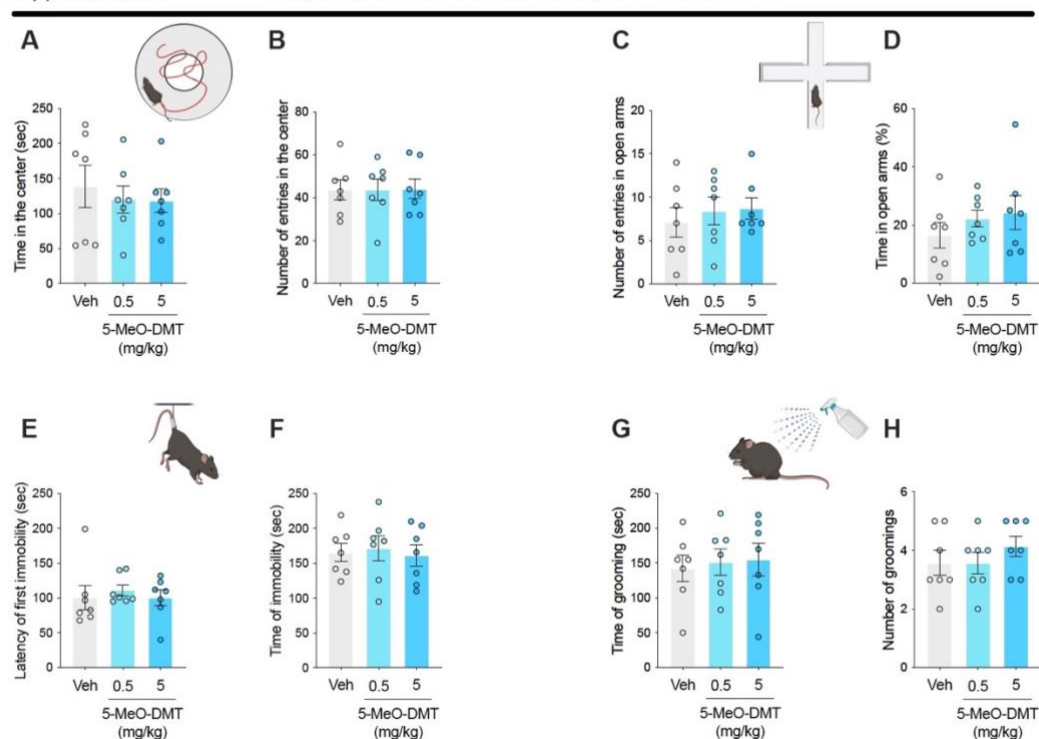


Figure 5: Effect of 5-MeO-DMT administered in a positive or a negative setting on the extracellular matrix surrounding hippocampal PV+ interneurons in stressed male mice. (A) Photomicrographs depicting PNN+/PV+ cells in the CA1 region of the hippocampus in mice placed in the setting (+). **(B-D)** Mean $\pm$ SEM of the percentage of PNN+/PV+ cells in CA1 using immunohistochemistry in the setting (+) (B) or the setting (-) (D). The gray shaded

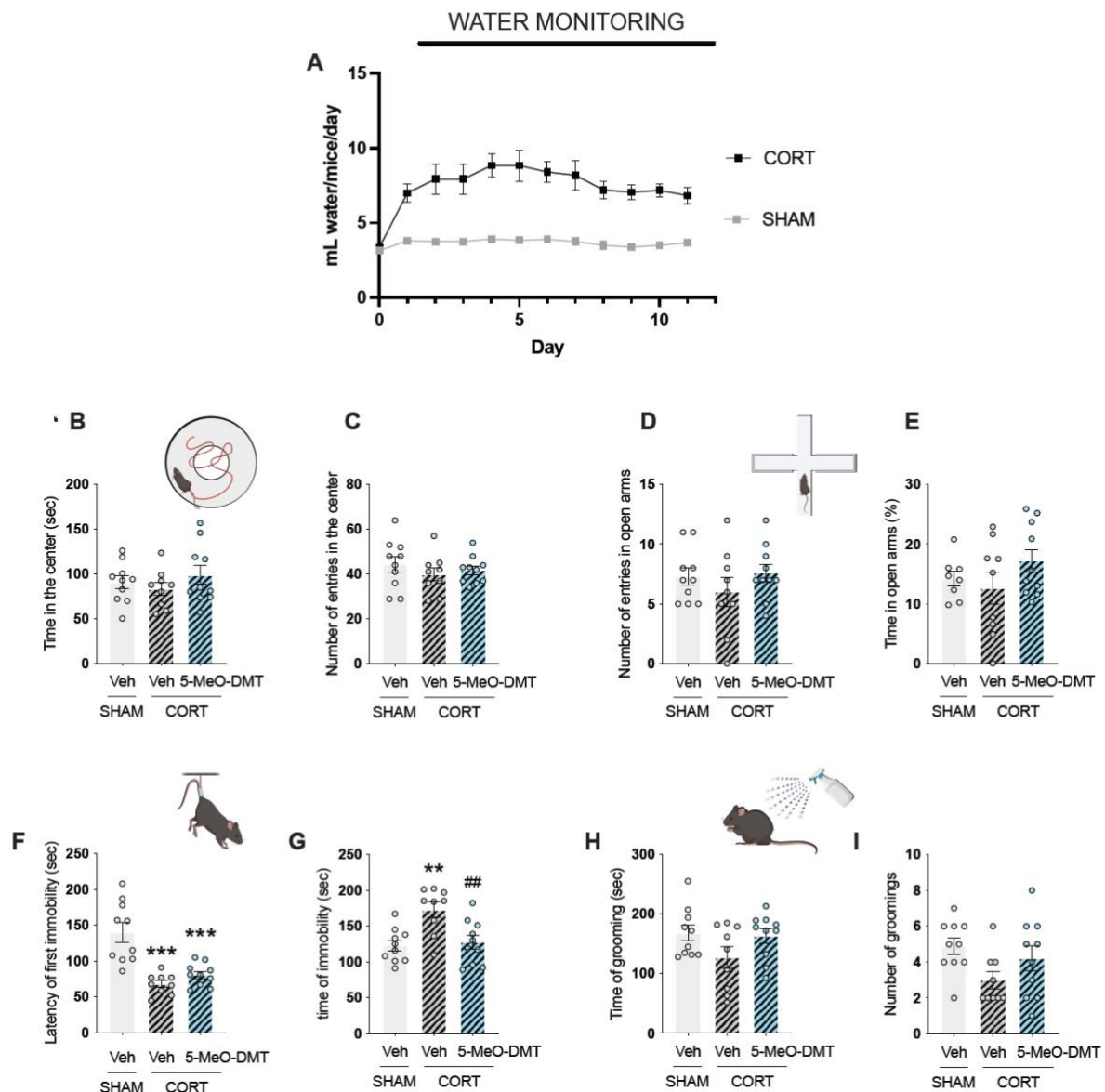
area showing mean $\pm$ SEM value for SHAM/Veh mice. (C-E) Correlation between percentage of PNN+/PV+ and depression Z-score in the setting (+) (C) or the setting (-) (E). Statistics: #p=0.0509: significantly different from mice injected with CORT/Veh.

Figure supplemental 1

NON-STRESSED FEMALE MICE - 24 HOURS



Supplemental Figure 1: Effect of 5-MeO-DMT in the individual emotional behavioral tests 24 hours after its acute systemic administration in non-stressed female mice. (A-H) Non-stressed mice were injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 and 5 mg/kg; i.p.; n=7 per group) or its vehicle (Veh; n=7) and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. (A-B) Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open-field (OF). (C-D) Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). (E-F) Mean $\pm$ SEM of latency of first immobility and total time of immobility assessed in the tail suspension (TST) test. (G-H) Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming assessed in the splash test (ST) test.

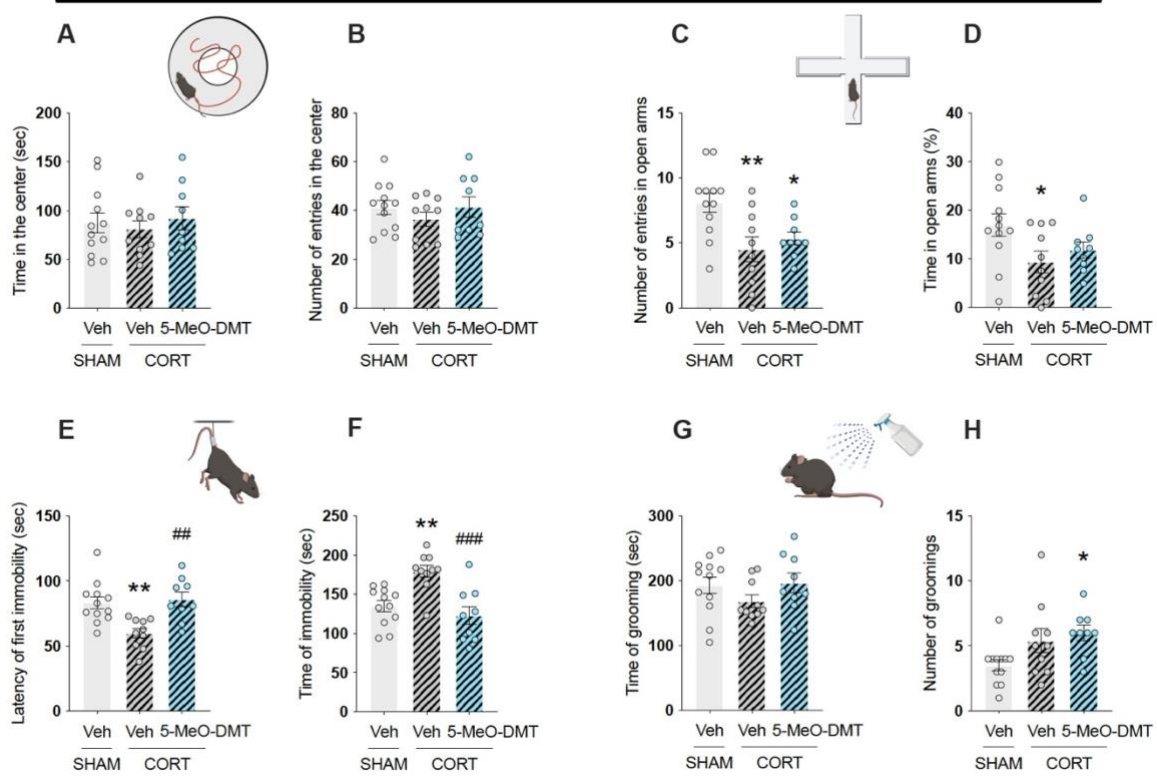


Supplemental Figure 2: Validation of the corticosterone mouse model of depression. Male mice were chronically exposed to corticosterone (CORT) pellets for 11 days and injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) or its vehicle. 24 hours later, they were tested in different behavioral paradigms while water consumption was followed throughout the experimental protocol. **(A)** Mean $\pm$ SEM of water consumption (ml/mouse/day) before (D0) and after CORT exposure (from D1 to D11). **(B-C)** Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open-field (OF). **(D-E)** Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). **(F-G)** Mean $\pm$ SEM of latency of first immobility and total time of immobility assessed in the tail suspension (TST) test. **(H-I)** Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming assessed in the splash test (ST) test. The group of control non-stressed animals was composed of mice implanted with control pellets for 11 days and injected with a single administration of vehicle (SHAM/Veh; n=10) and the CORT groups were composed of 19 mice (CORT/Veh; n= 9 and CORT/5-MeO-DMT; n=10).

Statistics: ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$: significantly different from mice injected with SHAM/Veh. ## $p < 0.01$: significantly different from mice injected with CORT/Veh.

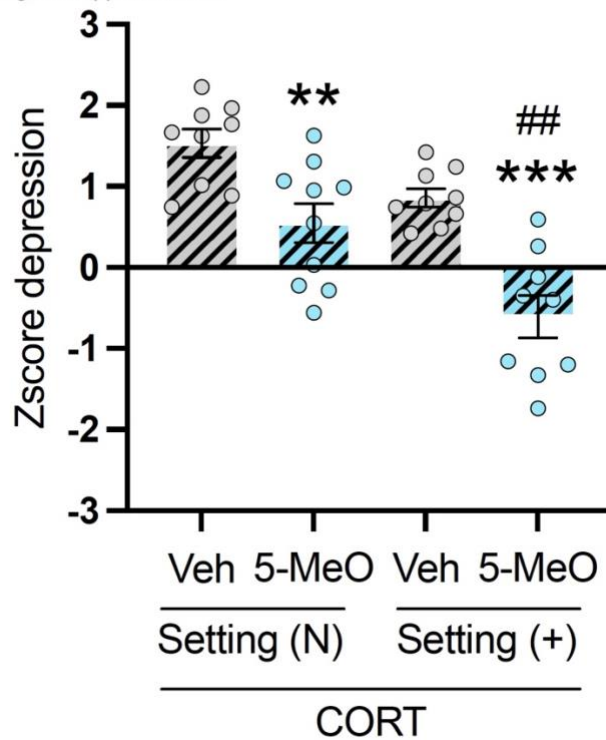
Figure supplemental 3

CORT MICE - SETTING (+) - 24 HOURS



Supplemental Figure 3: Effect of 5-MeO-DMT in the individual emotional behavioral tests 24 hours after its acute systemic administration in a positive setting in stressed male mice. (A-H) Stressed mice chronically exposed to corticosterone (CORT) pellets for 11 days were injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) or its vehicle in a positive setting [setting (+)] and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. (A-B) Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open-field (OF). (C-D) Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). (E-F) Mean $\pm$ SEM of latency of first immobility and total time of immobility assessed in the tail suspension (TST) test. (G-H) Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming assessed in the splash test (ST) test. The group of control non-stressed animals was composed of mice implanted with control pellets for 11 days and injected with a single administration of vehicle (SHAM/Veh; $n=12$) and the CORT groups were composed of 19 mice (CORT/Veh; $n=10$ and CORT/5-MeO-DMT; $n=9$) Statistics: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$: significantly different from SHAM/Veh mice. ### $p < 0.001$: significantly different from mice injected with CORT/Veh.

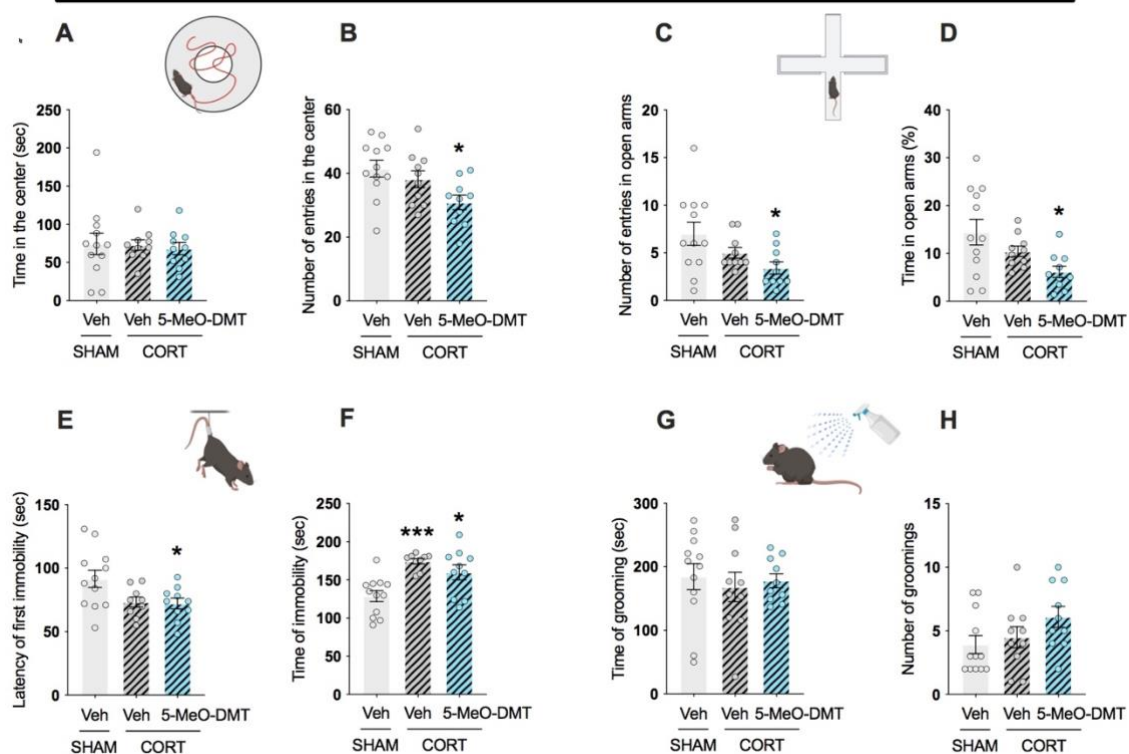
Figure supplemental 4



Supplemental Figure 4: Comparison of the depression Z-score after 5-MeO-DMT administration in a normal or a positive setting in stressed male mice. Mean $\pm$ SEM of integrated depression Z-scores in CORT mice injected in a normal or a positive setting. Statistics: ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$: significantly different from CORT mice injected with Veh in the normal or positive setting. ## $p < 0.01$: significantly different from mice injected with 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg) in the normal setting.

Figure supplemental 5

CORT MICE - SETTING (-) - 24 HOURS



Supplemental Figure 5: Effect of 5-MeO-DMT in the individual emotional behavioral tests 24 hours after its acute systemic administration in a negative setting in stressed male mice. (A-H) Stressed mice chronically exposed to corticosterone (CORT) pellets for 11 days were injected with a single administration of 5-MeO-DMT (0.5 mg/kg; i.p.) or its vehicle in a negative setting [setting (-)] and tested 24 hours later in different behavioral paradigms. (A-B) Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open-field (OF). (C-D) Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). (E-F) Mean $\pm$ SEM of latency of first immobility and total time of immobility assessed in the tail suspension (TST) test. (G-H) Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming assessed in the splash test (ST) test. The group of control non-stressed animals was composed of mice implanted with control pellets for 11 days and injected with a single administration of vehicle (SHAM/Veh; n=12) and the CORT groups were composed of 20 mice (CORT/Veh; n= 10 and CORT/5-MeO-DMT; n=10) Statistics: *p<0.05 and ***p<0.001: significantly different from SHAM/Veh mice.

Supplemental Table 1: Statistics of the main figures.

Supplemental Table 2: Statistics of the locomotor activity.

Supplemental Table 3: Statistics of the results obtained in female mice

Supplemental Table 4: Statistics of the individuals emotional behavioral tests 24 hours after the acute systemic administration of 5-MeO-DMT in the different settings in stressed male mice.

Supplemental Table 5: Statistic of the comparison of the effect of 5-MeO-DMT on depression Z-score in a normal or a positive setting

Supplemental Table 6: Statistics of the density of PNN and PV cells 24 hours after the acute systemic administration of 5-MeO-DMT in a positive setting or a negative setting in stressed male mice.

Influence of the context of administration in the antidepressant-like response of the psychedelic 5-MeO-DMT

Hacquet R^{1,2}, Pantiya P^{1,3}, Gotti G¹, Lejards C¹, Verret L¹, Chattipakorn S³, Mouledous L¹, Roussin A^{3*}, Guiard BP^{1*#}

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Drugs

The dose range (0.5, 5 and 10 mg/kg) and the route of administration [(i.e. intraperitoneal (i.p.))] were chosen on the basis of previous electrophysiological reports showing that the intravenous administration of 5-MeO-DMT suppresses the firing rate of dorsal raphe (DR) serotonergic (5-HT) neurons at the dose of 20 µg/kg in rats (Rogawski and Aghajanian, 1981) which is 25 to 500 times lower than the doses used herein. This dose range is also consistent with initial data showing that the dose of 10-20 mg/kg exert antidepressant-like effect (Cameron et al., 2023; Nogueira et al., 2024).

Corticosterone (CORT) and the corresponding SHAM pellets (consisting solely of matrix) were subcutaneously implanted in each mouse. For the test group, CORT pellets delivered a dose equivalent to a total exposure of approximately 5 mg/kg/day depending on the weight of the mouse, during a 11-day period.

Intracerebral microdialysis

Concentric dialysis probes were made of cuprophan fibres (cut-off 6 KDa) and probes presented an active length of 2 mm (0.30 mm outer diameter). Mice were anesthetized with vetflurane (2%), an incision was performed on the scalp and a local anesthetic (lidocaine 5%) was applied on it. A veterinary ophthalmic gel (Ocrygel, Laboratoire TVM, Lempdes, France) was applied on the eyes to avoid dryness. 24 hours after probe implantation, the experimental protocol was as follows: collection of four baseline dialysate fractions and then mice received a single administration of 5-MeO-DMT (0.5, 5 or 10 mg/kg; i.p.) or its vehicle. Dialysate samples were collected for an additional 80 min. The analysis was performed on an Ultimate 3000 HPLC system (ThermoFisher Scientific, Waltham, USA) equipped with an Electrochemical detector (ED3000) with a glassy carbon working electrode. The analytical column used was an Accurore

C18 (500 x 3 mm, 2.6 μ m particle size) fitted with a C18 guard cartridge both purchased from Thermo Fisher Scientific (Waltham USA). The flow rate of the mobile phase was fixed at 0.5 mL/min. The mobile phase consisted of 3% acetonitrile, 10% methanol and 87% of a buffer solution which contained 150 mM of NaH₂PO₄, 4.76 mM of citric acid, 2 mM of SDS and 50 μ M of EDTA. The pH of this solution was measured and was 3.8 ± 0.1 . The mobile phase was filtered through a 0.22 μ m cellulose membrane. The column oven temperature was set at 25°C and the run time was 10.5 min. The glassy carbon electrode potential was set at +500 mV (vs. Pd). The injection volume was 25 μ L.

Behavioral tests

Open field (OF)

The OF was performed in a circular setup (40 cm diameter) with opaque Plexiglas walls in a room with no remarkable features. The arena was illuminated by a white light (25 lux) and surmounted by a video camera connected to a computer. The mice, free to move during the 10-minute test, were tracked by an automatic system (Noldus, Ethovision, The Netherlands). The number of entries and total time spent in the center (20 cm diameter) were measured as an index of anxiety-like behavior. Velocity (cm/sec) and total distance travelled (cm) were also recorded as indexes of locomotor activity.

Elevated plus maze (EPM)

The EPM consisted of a Plexiglas cross elevated 50 cm off the ground, with two open arms (10 x 28 cm) and two closed arms (17 x 10 x 28 cm). Mice were placed on the central platform (10 x 10 cm), illuminated with a soft light (20 lux), and allowed to move freely during a 5-minute session. Time spent and number of entries into the open arms were measured as an index of anxiety-like behavior.

Splash test (ST)

The ST consisted of spraying the backs of mice with approximately 200 μ L of a 5% sucrose solution diluted in water. Mice were then isolated in their own cage during 5 minutes with a soft light (20 lux) during which total grooming duration and total number of grooming were measured as an index of self-care.

Tail suspension test (TST)

The TST was performed using the Tail Suspension Test System (Bioseb, Vitrolles, France), in a room illuminated at 20 lux. Mice were suspended by the tail, with an adhesive tape attached

to a hook on the apparatus, during a 6-minute session. Latency to first immobility and total immobility duration were measured as an index of resignation.

Z-scores calculation

For each behavioral measure, an individual Z-score was calculated using the following equation:

$Z = [(X - \mu) / \sigma]$. X represented the individual data for the observed parameter whereas μ and σ represented the mean and standard deviation for the control group, respectively. Z-score indicated how many standard deviations (SD) observations (X) are above or below the mean of the control group (μ). Two separate Z-scores were established to account for the anxious and depressive states. In these Z-scores, each test was equally weighted. The data integrated in the anxiety Z-score included the time and the number of entries in the open arms of the EPM but also the time (in sec) and the number of entries in the center of the OF. With respect to the depression Z-score, it included time (in sec) and number of grooming assessed in the ST but also the time of immobility (in sec) and the latency of first immobility (in sec) in the TST. An increase in Z-scores indicated a deterioration in anxious and/or depressive state compared to the untreated control group (SHAM/Veh) whereas a decrease reflected a behavioral improvement in the sense of a therapeutic state.

Validation of the settings

The validation of these settings was conducted to determine the mice's preference for each compartment and thereby to highlight their pleasant or aversive nature. Two groups of mice were used for this validation. The “setting group” had the choice of moving in one chamber considered as “neutral” [soft white light (25 lux) with clean sawdust and without any objects or visual elements] and one chamber containing either the elements of the setting (+) or those of the setting (-). The “object group” had the choice of moving in the neutral chamber and an “object” chamber illuminated by a white light (25 lux), with clean sawdust and containing objects (two spherical objects and an Erlenmeyer flask). The latter group was set up to smooth out any bias related to the novelty represented by the objects included in the “setting” group. In both “setting” and “objects” groups, the mice were allowed to move freely in the different chambers during eight 10-minute sessions. The familiarization phase consisted in two 10-minute sessions with two “neutral” chambers. The habituation phase consisted in five additional 10-minute sessions with the “setting” or “object” chambers vs the “neutral” chamber (the

position alternated between each session.) The eighth session served as the test to determine the mice's preference for a given chamber. This was performed by comparing the index preference of each group to the theoretical 50% place preference.

Immunocytochemistry of PV and PNNs

Floating coronal sections (30 μ m thick) were prepared with a freezing-stage microtome (Leica SM2010R) and stored in cryoprotectant at -20°C until use. For each animal, series of 1-in-12 sections spanning the whole brain were washed in PBS. Then sections were placed in 3% H₂O₂ and 10% methanol in PBS and washed again in PBS before incubation in blocking solution for one hour (PBS containing 10% normal donkey serum). Finally, sections were incubated in the blocking solution containing biotinylated Wisteria Floribunda Agglutinin (WFA); Sigma L1516; 1:1,000), Goat anti-PV (Swant PVG 213; 1:2,500) antibodies, 10% normal donkey serum and PBS overnight at room temperature. The next day, sections were rinsed in PBS and incubated for 90 minutes at room temperature with Donkey anti-Goat Alexa 488 (Molecular Probes, A11055; 1:250) and Streptavidin TRITC (Vector Labs, SA-5549, 1/500). Then sections were washed in PBS, incubated in Hoechst (1/10,000) for 15 minutes and mounted onto slides, coverslipped using Mowiol and stored at 4 °C.

4. Conclusion

Nos résultats mettent en évidence que la 5-MeO-DMT exerce des effets de type antidépresseurs qui peuvent être modulés par le contexte d'administration. Dès une faible dose de 0,5 mg/kg, ainsi qu'aux doses de 5 et 10 mg/kg, la 5-MeO-DMT induit une diminution de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal, accompagnée d'une réduction des concentrations extracellulaires de sérotonine dans l'hippocampe. Aux doses élevées (5 et 10 mg/kg), 20 minutes après l'administration, une diminution de l'activité locomotrice est observée, ainsi qu'un effet de type antidépresseur impliquant les récepteurs 5-HT_{1A}. En revanche, la faible dose de 0,5 mg/kg n'induit pas ces effets comportementaux à 20 minutes mais produit un effet de type antidépresseur à 24 heures, chez des souris saines ainsi que chez des souris modèle de dépression, induit par l'administration de corticostérone (CORT).

Cette étude a permis de développer et de valider deux contextes d'administration basés sur les préférences de place des souris. Un contexte agréable, défini comme *setting* positif, et un contexte aversif, défini comme *setting* négatif, ont révélé une modulation des effets de la 5-MeO-DMT. Chez les souris CORT, l'administration de la 5-MeO-DMT en *setting* positif a induit un effet de type antidépresseur marqué, tandis qu'en *setting* négatif, cet effet a disparu et a laissé place à un effet de type anxiogène. Ces résultats soulignent l'impact du contexte d'administration dans la trajectoire pharmacologique pouvant être orientée vers des bénéfices thérapeutiques (antidépresseurs) ou, au contraire, vers des effets indésirables (anxiogènes).

Par ailleurs, la 5-MeO-DMT a réduit la proportion des *perineuronal nets* (PNN) entourant les neurones à parvalbumine dans la région CA1 de l'hippocampe lorsqu'elle est administrée dans un contexte positif. Étant donné que les PNN stabilisent les synapses excitatrices des neurones inhibiteurs à parvalbumine, leur diminution pourrait favoriser un remodelage synaptique et ouvrir une fenêtre de plasticité, potentiellement sensible aux influences environnementales.

5. Expériences complémentaires chez l'animal

a) Immunohistochimie PSD-95

Figure 1 PrL CORT MICE - 24 HOURS

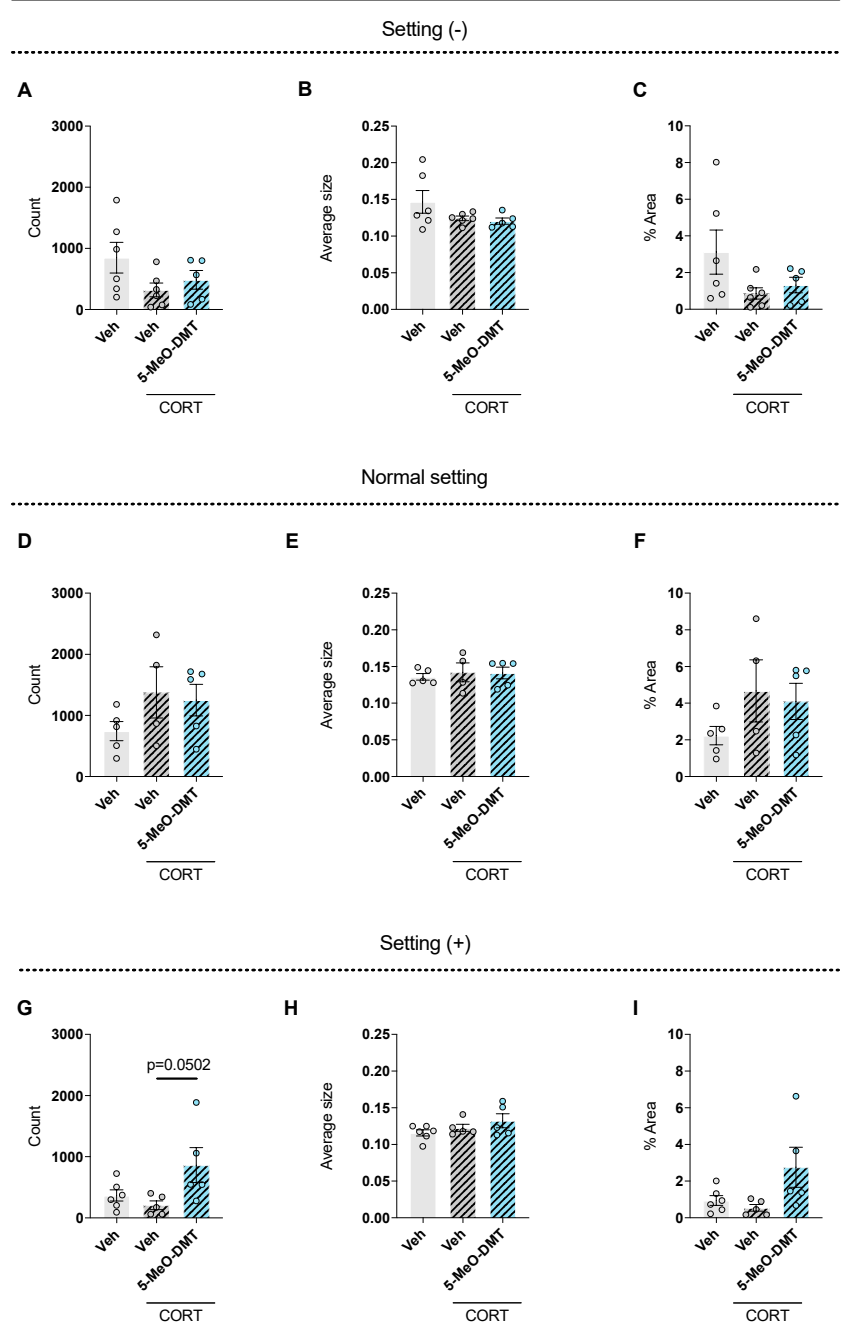


Figure 1: Immunohistochemical labeling of PSD-95 in the prelimbic cortex (PrL) of mice under different experimental conditions. (A–C) PSD-95 labeling in a setting (-), (D–F) in a normal setting, and (G–I) in a setting (+). Three groups were analyzed: (1) SHAM/Veh (control, non-stressed mice implanted with control pellets for 11 days and injected with vehicle), (2) CORT/Veh (mice subjected to the CORT-induced depression model and injected with vehicle), and (3) CORT/5-MeO-DMT (mice subjected to the CORT-induced depression model and treated with 5-MeO-DMT). (A, D, G) Count: number of PSD-95-positive puncta per field of view. (B, E, H) Average size: mean area of individual PSD-95-positive puncta. (C, F, I) % Area: percentage of the total field of view occupied by PSD-95-positive puncta. Data represent mean $\pm$ SEM. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA. No statistical significance

Figure 2

Cg2 CORT MICE - 24 HOURS

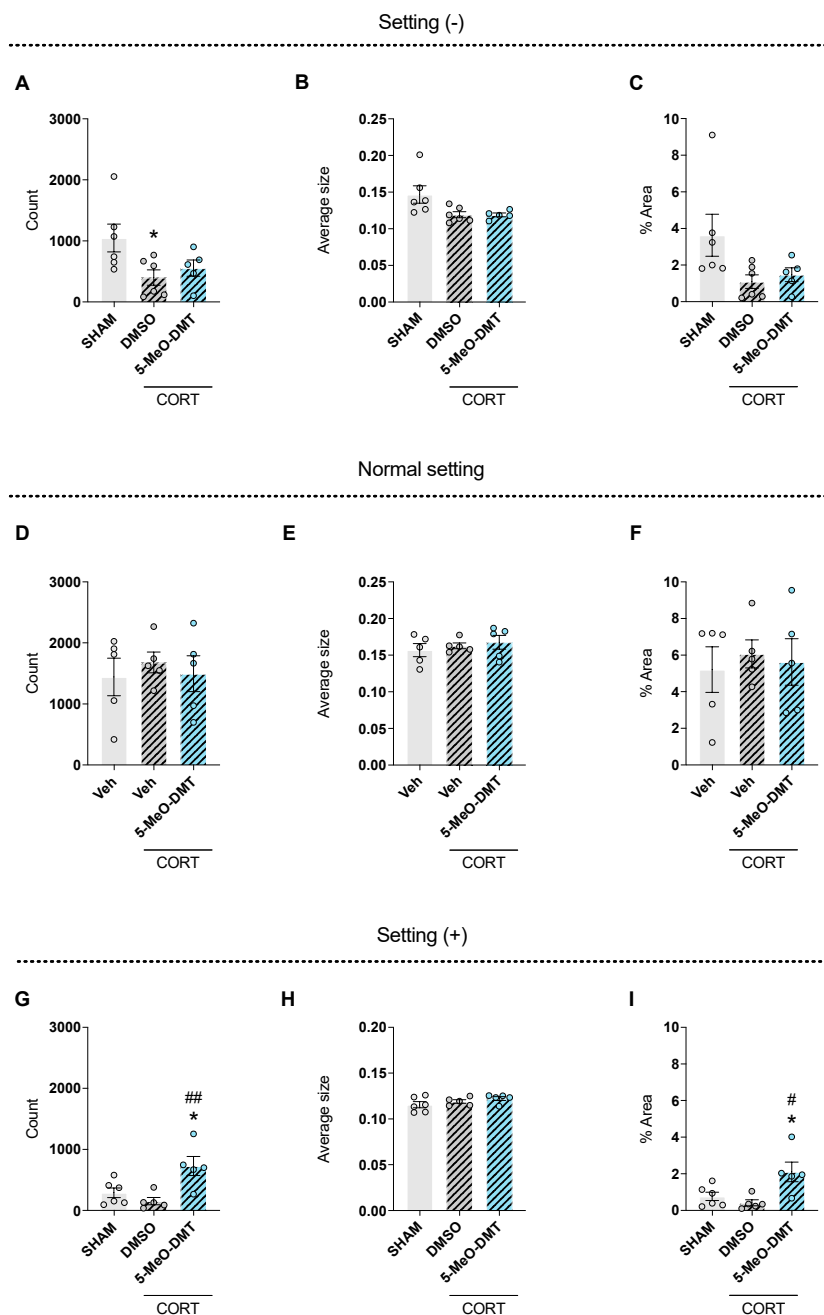


Figure 2: Immunohistochemical labeling of PSD-95 in the cingulate cortex (Cg2) of mice under different experimental conditions. (A–C) PSD-95 labeling in a setting (-), (D–F) in a normal setting, and (G–I) in a setting (+). Three groups were analyzed: (1) SHAM/Veh (control, non-stressed mice implanted with control pellets for 11 days and injected with vehicle), (2) CORT/Veh (mice subjected to the CORT-induced depression model and injected with vehicle), and (3) CORT/5-MeO-DMT (mice subjected to the CORT-induced depression model and treated with 5-MeO-DMT). (A, D, G) Count: number of PSD-95-positive puncta per field of view. (B, E, H) Average size: mean area of individual PSD-95-positive puncta. (C, F, I) % Area: percentage of the total field of view occupied by PSD-95-positive puncta. Data represent mean $\pm$ SEM. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA. Statistical significance: * $p < 0.05$ compared to SHAM/Veh; # $p < 0.05$ and ## $p < 0.01$ compared to CORT/Veh.

Figure 3

CA3 CORT MICE - 24 HOURS

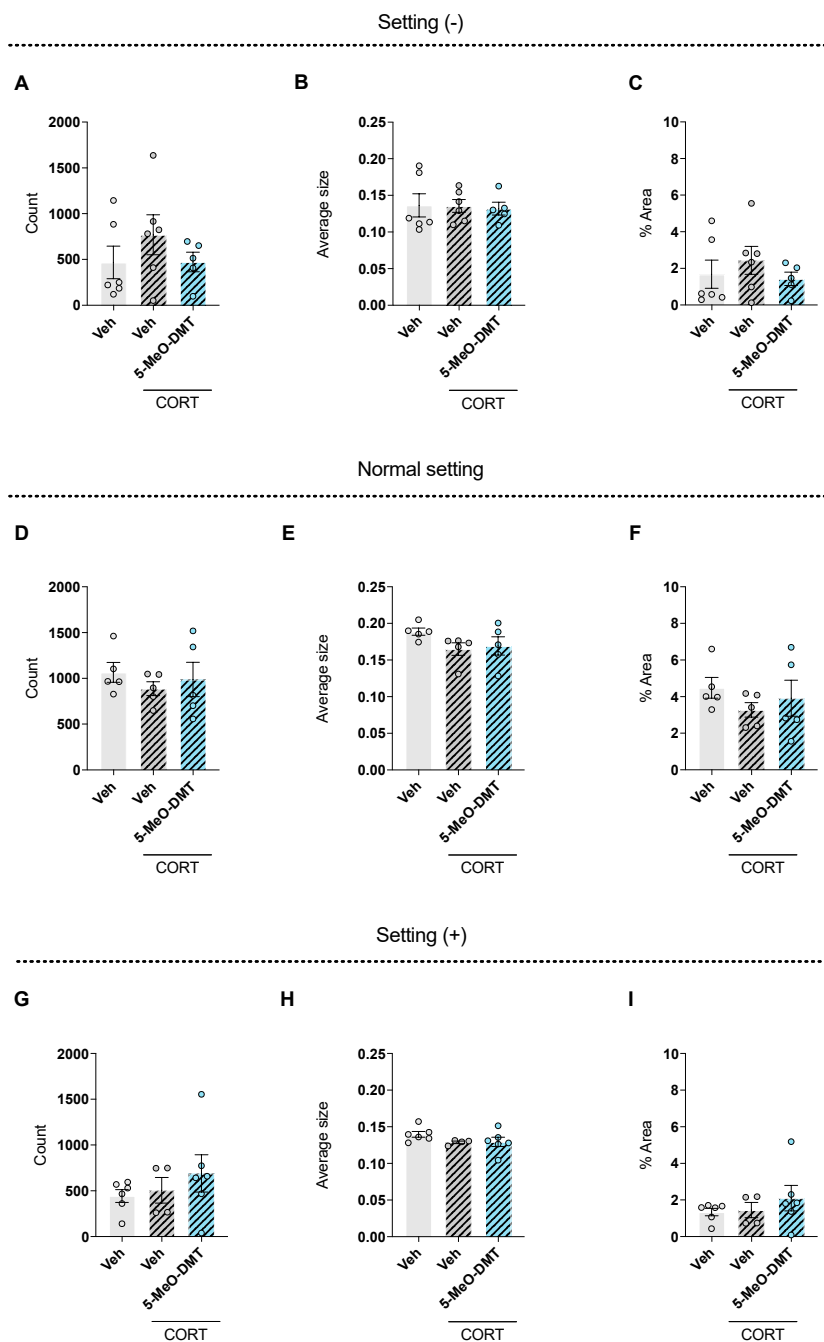


Figure 3: Immunohistochemical labeling of PSD-95 in the CA3 region of the hippocampus in mice under different experimental conditions. (A–C) PSD-95 labeling in a setting (-), (D–F) in a normal setting, and (G–I) in a setting (+). Three groups were analyzed: (1) SHAM/Veh (control, non-stressed mice implanted with control pellets for 11 days and injected with vehicle), (2) CORT/Veh (mice subjected to the CORT-induced depression model and injected with vehicle), and (3) CORT/5-MeO-DMT (mice subjected to the CORT-induced depression model and treated with 5-MeO-DMT). (A, D, G) Count: number of PSD-95-positive puncta per field of view. (B, E, H) Average size: mean area of individual PSD-95-positive puncta. (C, F, I) % Area: percentage of the total field of view occupied by PSD-95-positive puncta. Data represent mean $\pm$ SEM. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA. No statistical significance.

b) Tests comportementaux avec la DMT

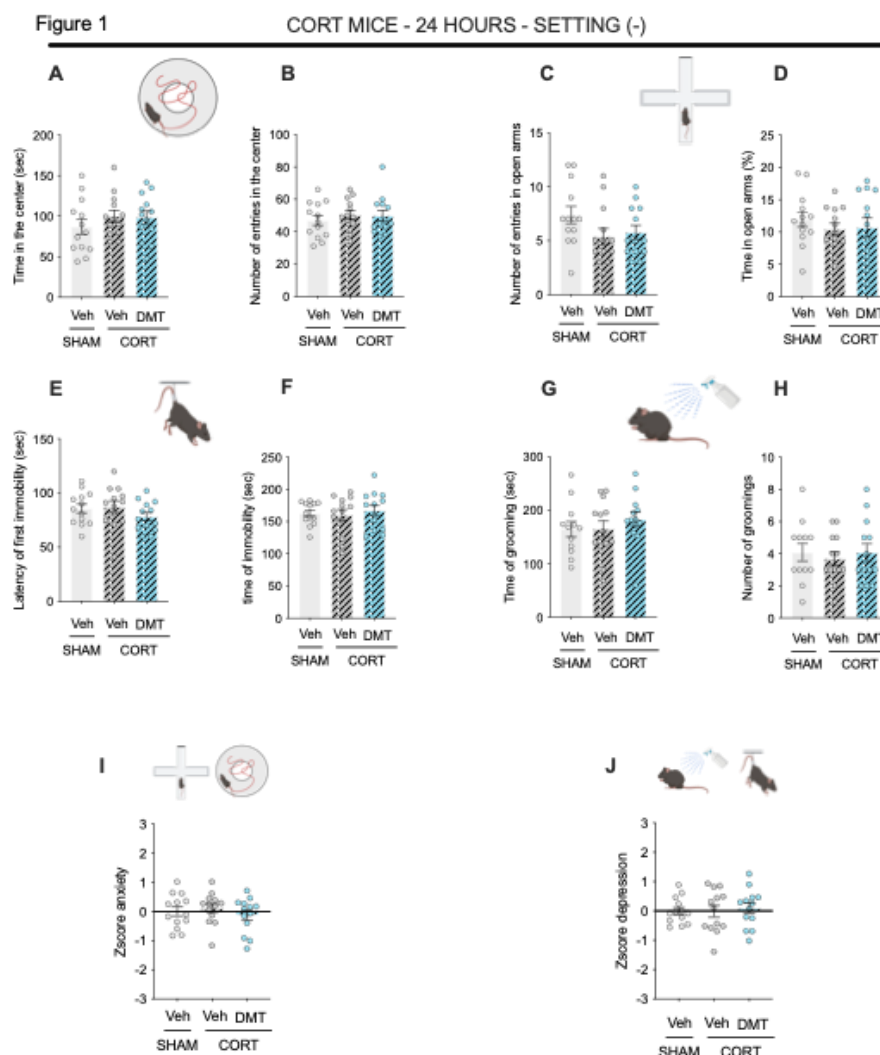


Figure 1: Effect of DMT on individual behavioral performances 24 hours after its acute administration in non-stressed and CORT-treated mice in a setting (-). Mice were assigned to three groups: SHAM/Veh, CORT/Veh, and CORT/DMT. CORT-treated mice received a single injection of DMT (5 mg/kg, i.p.) or its vehicle (Veh), while SHAM mice received only the vehicle. Behavioral testing was conducted 24 hours later across different paradigms. **(A–B)** Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open field (OF). **(C–D)** Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). **(E–F)** Mean $\pm$ SEM of latency to first immobility and total time of immobility in the tail suspension test (TST). **(G–H)** Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming episodes in the splash test (ST). **(I–J)** Integrated Z-scores of anxiety and depression obtained from independent behavioral tests in the same animals. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA. No statistical significance.

Figure 2

CORT MICE - 24 HOURS - SETTING (+)

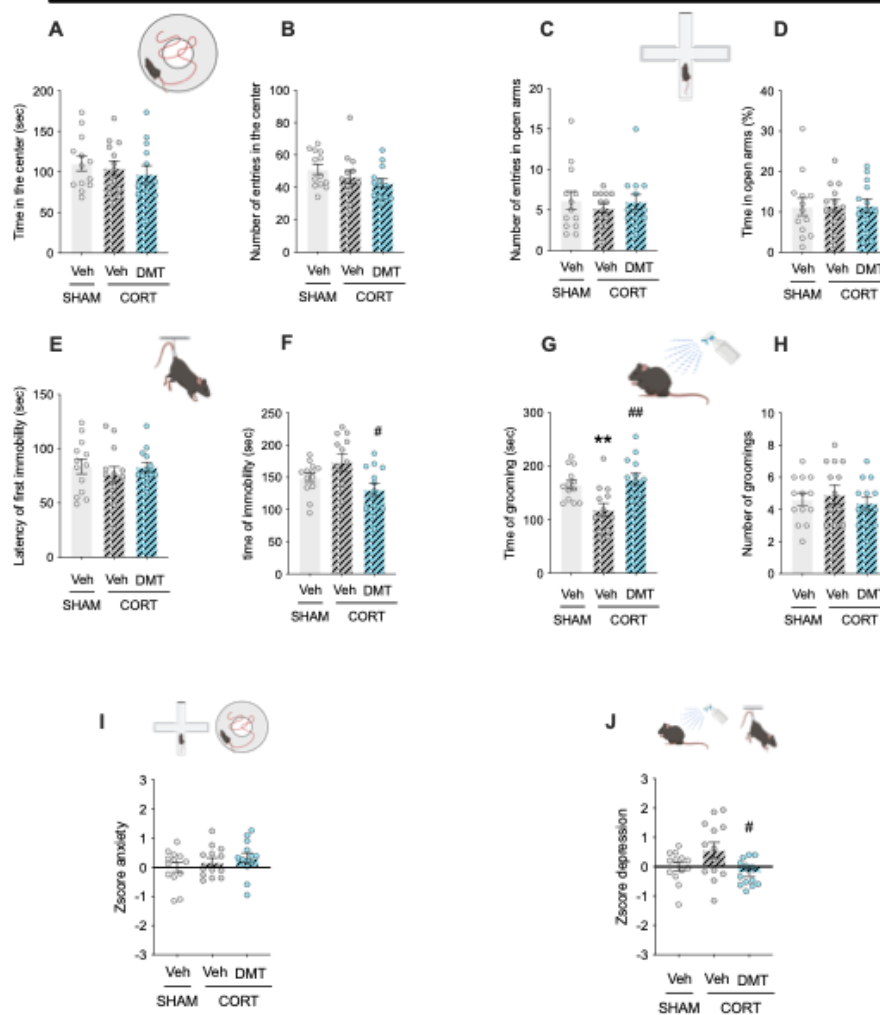


Figure 2: Effect of DMT on individual behavioral performances 24 hours after its acute administration in non-stressed and CORT-treated mice in a setting (+). Mice were assigned to three groups: SHAM/Veh, CORT/Veh, and CORT/DMT. CORT-treated mice received a single injection of DMT (5 mg/kg, i.p.) or its vehicle (Veh), while SHAM mice received only the vehicle. Behavioral testing was conducted 24 hours later across different paradigms. **(A–B)** Mean $\pm$ SEM of time (in sec) and number of entries in the center of the open field (OF). **(C–D)** Mean $\pm$ SEM of time (in % of total time) and number of entries in the open arms of the elevated plus maze (EPM). **(E–F)** Mean $\pm$ SEM of latency to first immobility and total time of immobility in the tail suspension test (TST). **(G–H)** Mean $\pm$ SEM of time and number of grooming episodes in the splash test (ST). **(I–J)** Integrated Z-scores of anxiety and depression obtained from independent behavioral tests in the same animals. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA. Statistical significance: ** $p < 0.01$ compared to SHAM/Veh; # $p < 0.05$ and ## $p < 0.01$ compared to CORT/Veh.

- Conclusion des résultats obtenus avec la DMT

Les effets comportementaux de la DMT (5 mg/kg ; i.p.) ont été évalués avec plusieurs tests mesurant la locomotion (OF), l'anxiété (OF et EPM) et les comportements de type dépressifs (TST et ST). Un modèle de dépression a été réalisé par l'administration chronique de corticostérone (CORT) via des implants sous-cutanés libérant de fortes doses sur une période de 11 jours. Les souris ainsi traitées ont reçu soit de la DMT soit son véhicule (DMSO dilué à 3% dans du NaCl 0,9%), tandis que des souris SHAM non stressées ont reçu le véhicule. Les contextes d'administration *setting* positif et *setting* négatif, précédemment validés et évalués avec la 5-MeO-DMT, ont été réutilisés dans des conditions identiques. Après trois jours d'exposition quotidienne à l'un des *setting* (2h/j), le quatrième jour, une injection de DMT ou du véhicule a été administrée.

Contrairement aux résultats obtenus avec la 5-MeO-DMT, l'administration de CORT n'a pas induit un phénotype dépressif marqué. En *setting* négatif, aucune différence significative n'a été observée entre les souris CORT/Veh et SHAM/Veh dans les tests évaluant l'anxiété et la dépression, y compris pour les Z-scores. De même, aucune différence significative n'a été observée chez les souris ayant reçu de la DMT dans ce *setting*.

En revanche, en *setting* positif, les souris traitées à la CORT ont présenté une diminution significative du temps de toilettage dans le ST, traduisant un phénotype dépressif. Toutefois, cette altération n'a pas été confirmée par les autres mesures et n'a pas été retrouvée dans l'analyse du Z-score. Cependant, les souris CORT traitées avec de la DMT en *setting* positif ont montré des différences significatives par rapport aux souris CORT/Veh, notamment une augmentation du temps de toilettage dans le ST et une diminution du temps d'immobilité dans le TST. Ces effets se traduisent par une amélioration du Zscore dépression par rapport aux souris CORT/Veh, suggérant un effet de type antidépresseur de la DMT.

Ainsi, bien que l'induction d'un phénotype dépressif par la CORT ait été partielle, la DMT a montré des effets de type antidépresseurs en *setting* positif. En revanche, aucun effet de type antidépresseur ou anxiolytique n'a été observé en *setting* négatif. Ces résultats sont comparables avec ceux obtenus à ceux obtenus avec la 5-MeO-DMT qui avait montré un effet de type antidépresseur en *setting* positif mais pas en *setting* négatif.

Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle le *setting* peut influencer les effets de type antidépresseurs des substances psychédéliques. Cependant des examens complémentaires, par exemple avec d'autres modèles de dépression, sont nécessaires.

C. Revue de la littérature

1. Introduction

Les événements indésirables (EI) liés à la DMT et à la 5-MeO-DMT sont encore peu documentés et les données disponibles restent éparpillées. Une revue récente portant sur le profil de sécurité des psychédéliques classiques intègre dans son analyse la DMT et la 5-MeO-DMT. Elle révèle une similarité de certains EI entre la DMT, la 5-MeO-DMT et les autres psychédéliques classiques. Des EI somatiques sont fréquemment rapportés, incluant nausée, céphalées, une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, ainsi que des EI psychiatriques incluant de l'anxiété transitoire, de la dysphorie, des hallucinations, et des états de confusion. Toutefois, cette étude se limite à l'analyse des données issues d'essais cliniques, qui demeurent peu nombreux pour la DMT et la 5-MeO-DMT (Holze et al., 2024). D'autres revues systématiques, parfois couplées à des méta-analyses, ont également décrit les EI survenant après une administration de psychédéliques dans un cadre clinique et ont inclus des études portant sur la DMT, l'ayahuasca ou la 5-MeO-DMT. Dans l'ensemble, ces études concluent que les psychédéliques semblent être bien tolérés en contexte clinique, que les événements indésirables graves sont peu fréquents, voire rares, mais qu'ils peuvent être graves, incluant des comportements suicidaires ou des épisodes psychotiques. Les EI surviennent majoritairement lors de la phase aiguë des effets psychotropes. Cependant, les auteurs mettent en évidence des lacunes dans le recueil des EI, et soulignent la nécessité d'une meilleure déclaration des EI (Breeksema et al., 2022; Hinkle et al., 2024; Holze et al., 2024; Romeo et al., 2024). Ces revues récentes se concentrent exclusivement sur l'administration de psychédéliques dans le cadre d'essais cliniques. Or, ces essais impliquent des effectifs restreints avec des échantillons sélectionnés, excluant les sujets à risque, dans des conditions contrôlées et en monothérapie. Ces facteurs limitent la détection des événements indésirables rares et ceux touchant des populations présentant des particularités.

Afin de pallier à ces limites, et compte tenu du faible nombre d'études cliniques ayant porté sur la DMT et la 5-MeO-DMT, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature analysant les EI reportés dans différents contextes d'administrations. Nous avons étendu notre recherche aux contextes non supervisés ainsi qu'aux contextes supervisés non clinique en plus des contextes cliniques. Le *set and setting* peut influencer la trajectoire aiguë des effets psychotropes et peut atténuer certains EI, notamment les expériences difficiles incluant une

l'anxiété aiguë (Haijen et al., 2018; Simonsson, Goldberg, et al., 2023). Ainsi, nous avons recherché si le contexte d'administration pouvait moduler la survenue d'EI. Par ailleurs, afin d'élargir notre recherche, nous avons inclus les EI déclarés suite à l'administration d'ayahuasca. Toutefois, la présence de plantes contenant des IMAO, limite la comparabilité des données avec celle concernant la DMT.

Tout en suivant les recommandations de la méthodologie Prisma 2020, nous avons été attentifs aux EI graves, ainsi qu'aux EI subaigus. Les EI ont été classés selon la substance, le contexte d'administration, la classification des systèmes d'organes (SOC), la terminologie du dictionnaire médical pour les activités réglementées (MedDRA), et lorsque cela était possible, nous avons reporté les fréquences de survenue des EI.

2. Résumé en français

Effets indésirables de l'ayahuasca, de la DMT et de la 5-MeO-DMT en fonction du contexte d'administration : Une revue systématique

Introduction : Le *set* (dispositions individuelles) et le *setting* (environnement) lors de l'administration de psychédéliques influencent leurs effets psychotropes et pourraient moduler des réactions psychiatriques indésirables. La N,N-diméthyltryptamine (DMT) et la 5-Méthoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT) suscitent un intérêt thérapeutique croissant, notamment en raison de leur courte demi-vie, réduisant ainsi le temps de supervision en contexte clinique. Toutefois, le rôle de l'environnement dans la survenue d'événements indésirables (EI) est peu exploré. Cette étude a comparé les EI rapportés pour la DMT, la 5-MeO-DMT et l'ayahuasca dans différents contextes d'administration : non supervisé, supervisé en contexte non-clinique, ou supervisé en contexte clinique.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique des EI rapportés dans des rapports de cas, des études observationnelles et des essais cliniques portant sur ces psychédéliques pour la période 1990 - 2022.

Résultats : Sur 231 études éligibles, 170 ont été exclues, principalement en raison de l'absence d'EI reportés. Une grande variabilité ou une description insuffisante des conditions précises du *setting* a été observée. Un total de 8 053 EI a été reporté, impliquant 15 745 individus. La majorité des EI étaient psychiatriques (48,3 %), neurologiques (15,0 %) et cardiovasculaires (6,3 %). Les EI graves (1,13 % des EI rapportés) survenaient principalement en contexte non clinique, surtout avec l'ayahuasca. Un taux plus faible d'EI psychiatriques a été observé en contexte clinique, avec une incidence plus faible d'épisodes psychotiques, en raison de l'exclusion des patients à risque. Cependant, une anxiété transitoire a été fréquemment reportée dans les trois contextes d'administration.

Conclusion : Cette revue a mis en évidence que la description précise du contexte d'administration de la DMT, de la 5-MeO-DMT et de l'ayahuasca dans les études cliniques fait souvent défaut, alors qu'elle devrait permettre d'élaborer des recommandations visant à réduire l'anxiété transitoire observée dans ce contexte.

**Adverse events of ayahuasca, DMT, and 5-MeO-DMT according to the
setting: A systematic review**

Hacquet R^{1,2}, Guiard BP², Lapeyre-Mestre M¹, Jouanjus E¹, Roussin A¹

¹Département de Pharmacologie Clinique et Médicale, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France

²Remember Team, Research Center on Animal Cognition (CRCA), Center of Integrative Biology (CBI), CNRS - University of Toulouse; CNRS, UPS, Toulouse, France

Abstract

Introduction: The set (individual disposition) and setting (environment) during psychedelics administration influence their psychotropic effects and could modulate adverse psychiatric reactions. *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) and 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) are gaining therapeutic interest, particularly due to their short half-life, reducing supervision time in clinical context. However, the role of the setting on adverse events (AEs) is underexplored. This study compared AEs reported for DMT, 5-MeO-DMT, and ayahuasca in different contexts of administration: unsupervised, non-clinical supervised, or clinical supervised settings.

Methods: We performed a systematic review of AEs reported in case reports, observational studies and clinical trials involving these psychedelics for 1990-2022.

Results: Of the 231 eligible studies, 170 were excluded, mainly due to the absence of reported AEs. High variability or insufficient description of the precise conditions of settings was observed. A total of 8,053 AEs were reported involving 15,745 individuals. The majority of AEs were psychiatric (48.3%), neurologic (15.0%), and cardiovascular (6.3%). Serious AEs (1.13% of reported AEs) predominantly occurred in non-clinical settings, mostly with ayahuasca. A lower rate of psychiatric AEs was observed in clinical context, with a lower incidence of psychotic episodes due to the exclusion of at-risk patients. However, transient anxiety was frequently reported across the three settings.

Conclusion: This review evidenced that the precise description of the setting of administration of DMT, 5-MeO-DMT and ayahuasca in clinical studies is frequently lacking whereas it should help to elaborate recommendations to decrease transient anxiety adverse events observed in this context.

Keywords: DMT, 5-MeO-DMT, adverse events, setting

Introduction

Psychedelic substances have been used for millennia, but it was during the 20th century that medical research for psychiatric disorders intensified, following the synthesis of lysergic acid diethylamide (LSD) and psilocybin. The number of ongoing clinical trials or observational studies evaluating the potential of serotonergic substances with psychedelic effects to treat various mood and anxiety disorders has been steadily increasing over the recent years. Given that psychedelics modulate perception, affect, cognition, and sense of self (Swanson, 2018), recent guidelines for their administration recommend the presence of two therapists during supervised clinical sessions (Aicher and Gasser, 2024; Johnson et al., 2008). Therapists aim to facilitate a sense of safety, trust, and openness (Reiff et al., 2020). For psilocybin, the total supervision time is approximately 8 hours (Bogenschutz et al., 2015). Therefore, other psychedelics with shorter half-lives may offer clinical utility. This is the case with *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) and 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT), which, when administered intravenously or inhaled, induce acute psychotropic effects lasting less than 30 minutes (Reckweg et al., 2021; Timmermann et al., 2018). DMT is naturally present in ayahuasca, a plant-based beverage also containing beta-carbolines like harmine, harmaline, and tetrahydroharmine (McKenna et al., 1984). These beta-carbolines act as reversible monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors limiting the intestinal degradation of DMT. The duration of the psychotropic effect of the ayahuasca beverage lasts 4-6 hours, longer than that of DMT administered via a parenteral route (Kaasik et al., 2021; Riba et al., 2001). The altered states of consciousness and changed perceptions induced by classical psychedelics are currently mainly attributed to their 5-HT_{2A} receptor agonism (Holze et al., 2024). This is the case for DMT, which exhibits a high activation potency of the 5-HT_{2A} receptor but also binds to other serotonin receptor subtypes, the serotonin transporter and the D₁ dopamine receptor (Rickli et al., 2016, Holze et al., 2024). In contrast, 5-MeO-DMT has been recently qualified as atypical psychedelic because of its low affinity for 5-HT_{2A} receptor and some distinct subjective effects (Dourron et al., 2023; Holze et al., 2024). Indeed, 5-MeO-DMT exhibits a high affinity for 5-HT_{1A} receptors and binds to other serotonin receptor subtypes with a higher affinity than to 5-HT_{2A} receptors (Ermakova et al., 2022). According to the results of two studies, it also binds to the serotonin transporter (Halberstadt et al., 2012; Ray, 2010). However, more research is needed to resolve the full receptor and transporter binding and potency profile of 5-MeO-DMT. Ayahuasca and DMT have shown preliminary positive results in clinical trials for treatment-

resistant depression. In a recent exploratory clinical study, DMT significantly reduced depression scores based on the HAMD-17 scale (D'Souza, 2022). Similarly, a placebo-controlled clinical trial involving 29 patients with treatment-resistant depression showed that ayahuasca significantly reduced depression scores measured by the MADRS scale (Palhano-Fontes et al., 2019). 5-MeO-DMT has also shown preliminary positive results to improve subjective depression and anxiety in an observational study (Davis et al., 2019). The safety evaluation of DMT and 5-MeO-DMT is currently being explored in phase 1 or 2 clinical trials (25 surveys registered in clinicaltrials.gov in July 2024).

Frequent acute and subacute adverse effects of DMT and 5-MeO-DMT in healthy patients and in psychiatric patients reported in clinical trials have been described in a recent review comparing serotonergic psychedelics in the context of clinical research (Holze et al., 2024). As with psilocybin and LSD, the most commonly reported acute or subacute adverse events deemed tolerable are anxiety, nausea, headache, and psychological or physical discomfort. As with other psychedelics, clinical trials with ayahuasca, DMT, and 5-MeO-DMT are mostly paired with psychological support, challenging the role of the substance itself in the clinical benefits (Holze et al., 2024). In addition, little is known about the role of the clinical trial setting in preventing adverse events related to the use of those substances. Indeed, beyond their pharmacological characteristics, the effects of psychedelics depend on extra-pharmacological factors grouped under the concept of set and setting (Carhart-Harris et al., 2018; Hartogsohn, 2016). These individual and contextual variables play a crucial role in the subjective effects of psychedelics. The uses of psychedelics are varied and serve different functions: therapeutic, festive, creative, as well as spiritual, divinatory, or religious (Schultes and Hofmann, 1992). The contexts of use are also diverse, including unsupervised settings, non-clinical supervised settings such as ceremonies, or clinical supervised settings such as in clinical trials. This contextual variability potentially influences the occurrence and nature of adverse events (Haijen et al., 2018). The aim of this systematic review of the literature was to identify and investigate the rate, seriousness, and duration of adverse events associated with ayahuasca, DMT and 5-MeO-DMT according to the setting of their administration. We differentiated unsupervised, non-clinical supervised, and clinical supervised settings to assess whether the setting influences the occurrence of adverse events.

Methods

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guideline (Page et al., 2021). The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) on 4 October 2020 (registration number CRD42020203226).

The selected studies were original studies including case reports, case series, clinical trials, observational studies, or letters to the editor with original data, that reported information on adverse events related with the use of the studied drugs. Animal or *in vitro* studies, articles about endogenous tryptamines, literature reviews, meta-analyses and letters to the editor without original data were excluded. Participants included all individuals without restriction, whether healthy or ill, with no age limit. The presence of a control group was not a criterion for eligibility. Studies included involved at least one of the following psychedelic substances: ayahuasca, dimethyltryptamine, or 5-MeO-DMT. While our search algorithm did reference bufotenin (5-HO-DMT), this substance was not included in our findings. This reference was made to ensure that we did not overlook relevant studies, as the naming and characterization of this substance are sometimes misleading due to its confusion with 5-MeO-DMT. Therefore, we excluded all results specifically related to bufotenine. Other substances, such as beta-carbolines used in ayahuasca, were excluded when consumed alone. Acute or chronic, psychiatric or somatic adverse events were included. Deaths were also reported. The different settings of exposure to these substances, whether unsupervised or supervised, were included. In the unsupervised setting, we included all uses that were not supervised by a professional or facilitator, such as use at home or in party contexts. Concerning the supervised setting, we have defined two specific settings for the consumption of psychedelics. Firstly, the supervised clinical setting, in which consumption was monitored by a medical team within a clinical trial. Secondly, we have identified non-clinical supervised setting, such as when consumption was supervised by facilitators during a ceremony. Adverse events are defined as somatic or psychiatric effects, harmful and unintended, which appear during or after the consumption of the substance, and which does not necessarily have a causal relationship with this consumption. These adverse events may be reported by consumers, facilitators, or health professionals. For each study included, any mentioned adverse event was included in our results. Each adverse event was classified according to the substance, type of setting, and somatic or psychiatric characteristics. Adverse events were classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terms and grouped into System Organ Class (SOC)

categories. Special consideration was given to serious adverse events, for which we applied the European Medicines Agency's definition of Serious Adverse Reactions (Brown et al., 1999). These are defined as adverse reactions that result in death, are life-threatening, require inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, lead to persistent or significant disability or incapacity, or congenital anomaly. Furthermore, we considered as serious adverse events the adverse reactions mentioned in the Important medical event terms list (MedDRA version 26.1). For each study, when available, the number of participants affected by adverse events was reported in our results. The frequency of these events was calculated by dividing the number of affected patients over the total number exposed to the substance in the relevant articles. Adverse events were considered as very common when they affected at least 10% of the sample included. Subacute adverse events were defined as adverse events persisting more than 24 hours after administration of the substance. In some studies, hallucinations or sensory distortions are not considered as adverse events, but as desired effects. We have included hallucinations or sensory distortions as adverse events when they were mentioned as unwanted or problematic in the studies. Searches were carried out on the databases Pubmed, PsycInfo and Web of Science.

Literature search strategies were developed using medical subject headings (MeSH) and keywords relating to adverse events and the three substances of interest. The literature search was limited to human subjects and included all studies published in English or French. The bibliographic references of the articles were examined and included if relevant. To include recent studies with good-quality methodologies, we selected studies published after 1990. The databases were queried up to August 2022.

The following search algorithm was implemented in Pubmed, Web of science and PsycInfo: ("n,n-dimethyltryptamine"[mesh]) OR (ayahuasca) OR (bufotenin) OR (5-meo-dmt)) AND ((side effect) OR (effect) OR (psychiatric) OR (schizophrenia) OR (disorder) OR (mental) OR (HPPD) OR (poisoning) OR (toxicity) OR (intoxication) OR (harm) OR (adverse reaction) OR (adverse effect) OR (adverse drug reaction)) ("1990/01/01"[date - publication] : "2022/08/22"[date - publication]) not review[publication type]. An initial screening was carried out by one author (RH) to exclude duplicates, non-human articles, and literature reviews. Eligibility and inclusion of articles was then carried out by two authors (RH, AR) in a blind and independent manner. Titles and abstracts were reviewed and articles were then read to determine whether they met the inclusion criteria. Disagreements between the two authors (RH,

AR) were resolved by consensus, and if necessary, a third author (BG or EJ) could be called upon. For each eligible study presenting an adverse event, study data concerning the substances consumed, the setting of consumption, the type of adverse event (occurrence, seriousness, duration, etc.) and the number of people presenting this adverse event were extracted. Study design and number of individuals in the study were also extracted. When two articles dealt with the same patients, and the same adverse events were mentioned, we only considered the occurrence of an adverse event once. Given the exploratory nature of this review, studies were included based on their alignment with the inclusion criteria rather than their level of methodological quality or risk of bias. Indeed, excluding lower-quality studies could have resulted in an underestimation of the adverse events that this review aimed to address.

Results

1. Literature references

Figure 1 presents the results of the literature search, showing the flowchart of references selected and included in this review according to the PRISMA guideline. Among the 231 full-text articles assessed for eligibility, 170 were excluded mainly because they did not deal with any adverse events (n=147) (Figure 1). We examined 61 articles reporting AEs, including 25 case reports or case series, 18 clinical trials, and 18 observational studies. Among these articles the majority (n=39) concerned ayahuasca. For the three studied substances, a total of 8,053 AEs were reported among 15,745 patients. Of these, 91 were serious and 75 were subacute. In the unsupervised setting, 22 articles included 7,701 individuals and reported 7,434 AEs. In the non-clinical supervised setting, 22 articles covered 7,792 persons with 190 AEs reported. In the clinical supervised setting, 18 articles included 252 persons for a total of 429 AEs. More specifically within the clinical studies, 12 studies on ayahuasca included 181 patients, 5 studies on DMT included 49 patients, and 1 study on 5-MeO-DMT included 22 patients. Details on the study designs, numbers of participants, and the reported adverse events are presented in Tables 1-3 of the supplementary files.

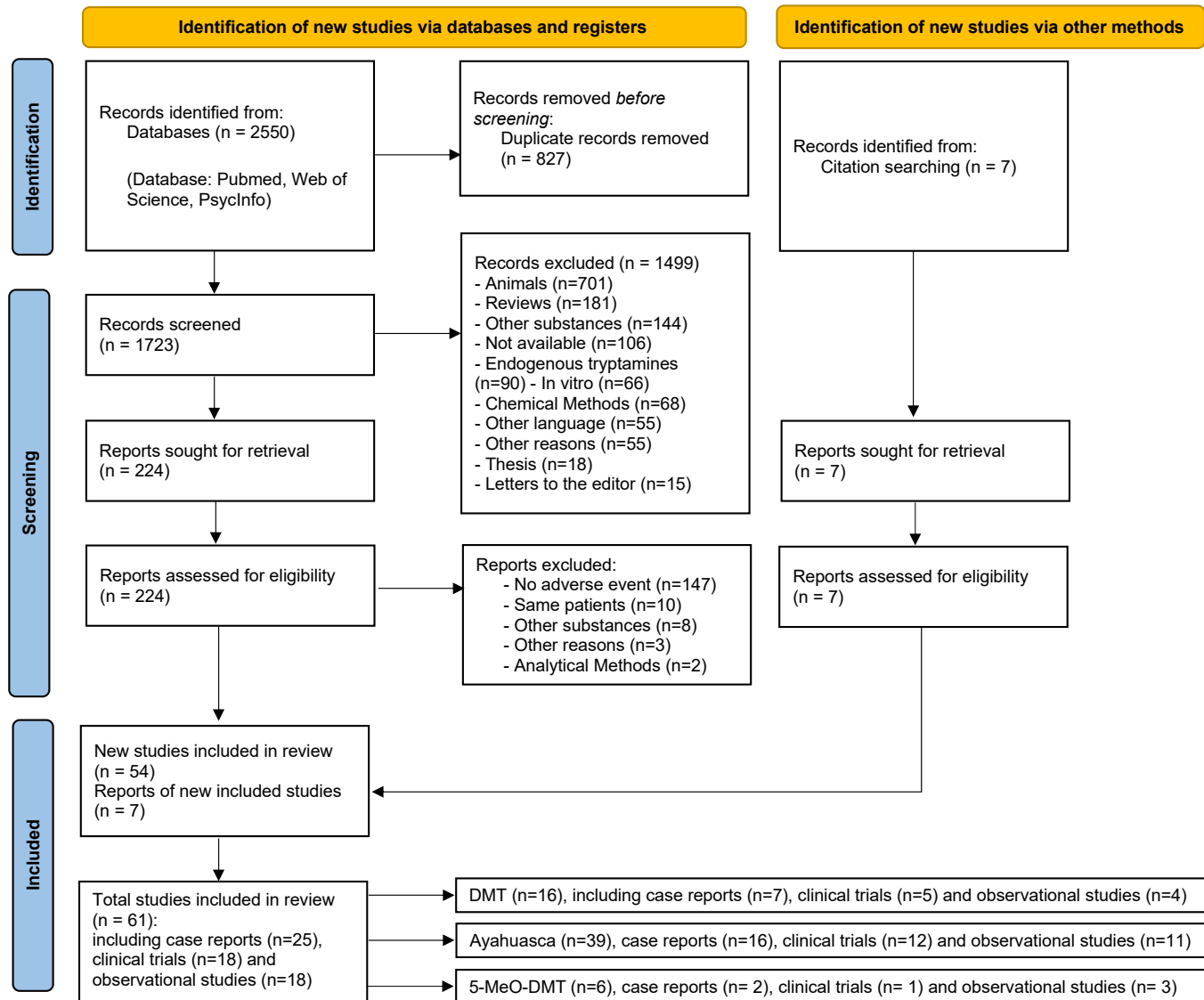


Figure 18. Flowchart of selection and inclusion steps of literature articles describing case safety reports, case series, clinical trials and observational studies according to the PRISMA 2020 statements.

2. Ayahuasca adverse events according to the setting

2.1 Unsupervised setting

In the unsupervised setting, one case series based on calls to US Poison Control Centers from 2005 to 2015 (n=538), two web-based surveys (164 persons) and four case reports were found in eight references with a total of 803 AE reports for 707 persons (Table 1 and Supplementary Figure 1). Among the 803 AEs, the most reported serious AEs were seizures (n=13), respiratory arrest (n=7), cardiac arrest (n=4), and death (n=3). These AEs were mentioned in a descriptive analysis of calls to US poison centers, most of which were reported by healthcare professionals. However, the involvement of other substances or medications could not be ruled out (Heise and Brooks, 2017). In addition, five serious psychiatric AEs were described in case reports. One case of a psychotic episode involved a patient who had previously exhibited psychotic-like symptoms (Palma-Álvarez et al., 2021). The other psychotic episode occurred in a patient with a history of schizophrenia, whose hospitalization was triggered by ayahuasca consumption, leading to the development of suicidal ideation (Bilhimer et al., 2018). A manic episode was reported in an individual with a history of cyclothymic temperament and depression. For several months, this patient exhibited chronic symptoms characterized by sensory distortions (Fernandes et al., 2019). One case of flashback or Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) was also described, as a low-grade psychotic episode, in a patient with no personal or family psychiatric history. The symptoms occurred almost daily for three months and resolved with antipsychotics (Bathje et al., 2021). The majority of AEs occurred within the SOC nervous system disorders (n=268; 33.4%) with the very common AEs: confusion / disorientation / agitation > mydriasis. The second most represented SOC was psychiatric disorders (n=204; 25.4%) with the very common AEs illusion / pseudohallucination / hallucinations > dysphoria / distress / feeling sad. As mentioned above, serious psychotic and manic episodes were observed. For one psychotic episode, the patient also presented an increase in creatine kinase enzyme peaking at 1499 IU/L 36 hours after admission (Bilhimer et al., 2018). The third most represented SOC was cardiac disorders (n=187; 23.3%), with the very common AE transient tachycardia. Additionally, transient arterial hypertension (SOC: vascular disorders) and nausea (SOC: gastrointestinal disorders) were also very common AEs.

2.2 Non-clinical supervised setting

In the non-clinical supervised setting, eight observational studies (7695 persons), case reports and case series (50 persons) in 20 articles were included, with a total of 180 AEs for 7745 persons using

ayahuasca (Table 1 and Supplementary Figure 1). Among those AEs, the most serious included death (n=2), one was a suicide, attributed by the therapist to a lack of supervision and post-ceremony integration (Loizaga-Velder and Verres, 2014). The other case of death occurred during an ayahuasca ceremony. Post-mortem analyses revealed concomitant consumption of psilocybin mushrooms, opium poppy, and cannabis (Wiltshire et al., 2015). One article describes a case report of serotonin syndrome in a patient treated with fluoxetine and who had consumed ayahuasca (Callaway and Grob, 1998). A high increase of blood creatine kinase accompanied by rhabdomyolysis, following ayahuasca consumption was described in two case reports. In these cases, convulsions, loss of consciousness, and an increased INR (indicative of hepatotoxicity) were observed in one patient, while severe agitation and anxiety were reported in the other. The two patients were released from hospital in good health after two and five days, respectively (Bjornaas et al., 2017). The other serious AEs concerned psychiatric effects. A manic episode was described in two persons with previous psychiatric disorders (Gómez-Sousa et al., 2021; Szmulewicz et al., 2015). A psychotic episode was described for one person with no personal and family history of psychiatric disorders, who had not consumed any substance other than ayahuasca (dos Santos et al., 2017). An epidemiological study identified 29 cases of psychotic episodes, 4 of which were directly attributed to ayahuasca consumption in individuals with no prior predisposition (Lima et al., 2011). Furthermore, 4 psychotic episodes were observed in patients with a psychiatric history (dos Santos et al., 2017; Dos Santos and Strassman, 2011; Loizaga-Velder and Verres, 2014). Among all the AEs, the highest number was found in the SOC psychiatric disorders (n=69; 38.3%), with the very common AEs dysphoria / distress / feeling sad > insomnia. In addition to the serious psychotic episodes mentioned above, other subacute psychiatric AEs have also been documented. These included two cases of prolonged anxiety lasting several days (Gómez-Sousa et al., 2021) as well as persistent AEs that required medical follow up, such as two cases of irritability and one of anxiety (Durante et al., 2021). Additionally, a psychological trauma was reported in one case (Kavenská and Simonová, 2015). The second most represented SOC was gastrointestinal disorders (n=33; 18.3%) with the very common AEs nausea > vomiting. The third most represented SOC was nervous system disorders (n=28; 15.6%) including serious AEs loss of consciousness (n=5) and seizures (n=2). The AE tiredness / fatigue (SOC: general disorders and administration site conditions) was also frequently observed.

2.3 Clinical supervised setting

In the clinical supervised setting, 12 clinical studies were included, with a total of 274 AEs reported for 181 patients (Table 1 and Supplementary Figure 1). No serious adverse events were reported. The

majority of AEs were found in the SOC gastrointestinal disorder (n=147; 53.6%) with the very common AEs nausea > gastro-intestinal discomfort > vomiting > diarrhea. The second most represented SOC was vascular disorders (n=46; 16.8%) with transient arterial hypertension being a very common AE. Transient tachycardia (SOC Cardiac disorders) was also very common. The third most represented SOC was nervous system disorders (n=42; 15.3%) with the very common AEs speech disorder > dizziness > drowsiness / somnolence > headache > confusion / disorientation / agitation > attention concentration difficulty. In two patients, headaches developed at the end of the acute psychedelic effect and persisted until the following day (Dos Santos et al., 2021). The AEs Transitory Fear / Anxiety / Stress / Panic reaction > dysphoria / distress / feeling sad (from the SOC psychiatric disorders; n=17; 6.2%) and body temperature fluctuation / feeling of body temperature change (SOC investigations) were also frequently reported.

Summary of ayahuasca AEs according to the setting

The included articles on ayahuasca encompass all three settings, with the majority of AEs reported in the unsupervised setting. Serious AEs, including psychotic episodes, seizures, and deaths, were reported in both the unsupervised and non-clinical supervised settings. In contrast, no serious AEs were reported in the clinical supervised setting, where most AEs were transient and mild. The distribution of SOC categories varied across settings. Compared to the other settings, within the clinical administration of ayahuasca, there was a notable decrease in the proportion of psychiatric disorders, attributable to the absence of subacute or long-term psychotic episodes. However, one case of adverse illusions/hallucinations was described in the clinical setting. In addition, transient psychiatric disorders such as anxiety and dysphoria were observed in all settings. Other AEs, such as gastrointestinal disorders (nausea, vomiting), nervous system disorders (confusion/disorientation) and cardiovascular disorders (tachycardia) were prevalent across all three settings.

Table 1. Adverse events of ayahuasca retrieved in the literature according to the setting of use: unsupervised, non-clinical supervised, and clinical supervised settings.

Adverse events of ayahuasca according to setting (1/3)		US^a	NCSS^b	CSS^c	Total	Unsupervised setting (US)	Non-clinical supervised setting (NCSS)	Clinical supervised setting (CSS)
		39 articles included				8 articles, 707 persons	20 articles, 7745 persons	12 articles, 181 persons
MedDRA Terms		Total of adverse events				4 case reports [23], [37], [39], [52]; 1 case series [18]; 1 interview [54]; 2 web-based survey questionnaire design [4], [55]	8 case reports [24], [36], [38], [41], [42], [43], [45], [51]; 3 case series [30], [44], [46]; 2 interviews [40], [54]; 2 web based survey questionnaire design [49], [50]; 4 observational no placebo or control group [25], [26], [28], [17]; 1 cross-sectional case-controlled [22]	4 open-label no placebo or control group [31], [32], [35], [53]; 1 single-blind crossover placebo-controlled [21]; 5 double-blind randomized placebo-controlled [27], [29], [33], [47], [48]; 3 double-blind randomized crossover placebo-controlled [19], [20], [34]
SOC - System Organ Class HLGT - High Level Group Term	LLT - Lowest Level Term	803	180	274	1257			
Somatic disorders (n= 967)								
Nervous system disorders (SOC) (n= 338)	Confusion / Disorientation / Agitation	184	3	5	192	1 case series 183/538 (34%) [18]; 1 case report [23]	2 case reports [24], [36]; 1 case-series 1/2 [30]; unknown proportion (/614) [49]	1/6 (17%) [21]; 2/9 (22.2%) [47]; 2/17 (11.8%) [33]
	Mydriasis	71	14	9	94	1 case series 70/538 (13%) [18]; 1 case report [37]	mean value (n=14) [17]	unknown proportion (/10) [19]; mean value (n=9) [20]
	Seizures	13	2	0	15	2 case series 12/538 (2.2%) [18], 1/2 [30]	1 case report [24]; 1 case series 1/40 (2.5%) [46]	
	Headache	0	1	9	10		1/32 (3.1%) [26]; unknown proportion (/614) [49]	6/14 (42%) [27]; 2/9 (22.2%) [47]; 1/10 (10%) [48]
	Restlessness	0	0	7	7			7/14 (50%) [27]
	Drowsiness / Somnolence	0	/	6	6		unknown proportion (/614) [49]	3/17 (17.6%) [33]; 2/9 (22.2%) [47]; 1/10 (10%) [48]
	Loss of consciousness	0	5	0	5		1/30 (3.3%) [22]; 2 case series 2/40 (5%) [46]; 2/2 [30]	
	Speech disorder	0	0	3	3			3/6 (50%) [21]
	Dizziness	0	/	2	2		unknown proportion (/614) [49]	2/6 (33%) [21]
	Coordination disturbance	0	1	0	1		1 case report [45]	
	Attention concentration difficulty	0	0	1	1			1/10 (10%) [48]
	Tremor / Convulsive movements	0	1	0	1		1 case report [24]; unknown proportion (/614) [49]	
	Serotonin syndrome	0	1	0	1		1 case report [36]	
	Tinnitus	0	/	0	0		unknown proportion (/614) [49]	
	Vomiting	34	14	75	123	1 case series 32/538 (6%) [18]; 2 case reports [23], [24]; unknown proportion (/139) [55]	1 case series 2/2 [30]; 1 case reports [36]; 1/30 (3.3%) [22]; 1/14 (7.1%) [27]; unknown proportion (/77) [25]; 9/32 (28.1%) [26]; unknown proportion (/11) [28]; unknown proportion (/614) [49];	5/17 (29.4%) [20]; 1/5 (20%) [21]; 8/14 (57%) [27]; 21/37 (57%) [29]; 19/20 (95%) [31]; 8/17 (46%) [32]; 1/17 (5.9%) [33]; 3/18 (16.7%) [34]; 3/6 (50%) [35]; 3/9 (33.3%) [47]; 3/10 (30%) [48]

Gastrointestinal disorders (SOC) (n= 226)	Nausea	12	15	48	75	1 case report [23]; 11/25 (44%) [4]; unknown proportion (/139) [55]	2 case reports [24], [36]; 1/30 (3.3%) [22]; unknown proportion (/77) [25]; 11/32 (34.4%) [26]; unknown proportion (/11) [28]; 1 case report [45]; unknown proportion (/614) [49]	5/6 (83.3%) [21]; 10/14 (71 %) [27]; 33/37 (90%) [29]
	Gastro-intestinal discomfort	0	2	19	21		2 case report [45], [24]	4/6 (66.7%) [21]; 8/17 (47.1%) [33]; 4/9 (44.4%) [47]; 3/10 (30%) [48]
	Diarrhea	/	/	5	5	unknown proportion (/139) [55]	unknown proportion (/77) [25]; unknown proportion (/614) [49];	3/5 (60%) [21]; 1/14 (7%) [27]; 1/9 (11.1%) [47]
	Constipation	0	1	0	1		1 case report [45]	
	Xerostomia	0	1	0	1		1/32 (3.1%) [26]; unknown proportion (/614) [49]	
Cardiac disorders (SOC) (n= 220)	Tachycardia	183	1	4	188	1 case series 183/538 (34%) [18]	1/32 (3.1%) [26]; unknown proportion (/614) [49]	1/9 (11.1%) [20]; 1/18 (5.6%) [34]; 2/9 (22.2%) [47]
	Heart rate increased	0	14	14	28		mean value (n=14) [17]	mean value (n=9) [20]; mean value (n=5) [21]
	Cardiac arrest	4	0	0	4	1 case series 4/538 (0.7%) [18]		
Vascular disorders (SOC) (n= 147)	Arterial hypertension	87	0	14	101	1 case series 86/538 (16%) [18]; 1 case report [23]		3/9 (33.3%) [20]; 3/18 (16.7%) [34]; 4/9 (44.4%) [47]; 4/10 (40%) [48]
	Blood pressure increased	0	14	32	46		mean value (n=14) [17]	mean value (n=9) [20]; mean value (n=5) [21]; mean value (n=18) [34]
General disorders and administration site conditions (SOC) (n= 15)	Tiredness / Fatigue	0	9	0	9		9/32 (28.1%) [26]	
	Death	3	1	0	4	1 case series 3/538 (0.6%) [18]	1 case report [42]	
	Diaphoresis / Sweating	0	1	0	1		1 case report [24]; unknown proportion (/614) [49]	
	Pain	0	1	0	1		1 case series 1/40 (2.5%) [46]	
	Shivers	0	/	0	0		unknown proportion (/614) [49]	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (SOC) (n= 7)	Respiratory arrest	7	0	0	7	1 case series 7/538 (1.3%) [18]		
Investigations (SOC) (n= 7)	Body temperature fluctuation / Feeling of body temperature change	0	0	4	4			unknown proportion (/10) [19]; unknown proportion (/17) [20]; 4/6 (66.7%) [21]
	Creatine kinase or transaminase increase	1	2	0	3	1 case report [37]	1 case series 2/2 [30]	
	Muscle spasms	0	2	0	2		2/32 (6.3%) [26]	

Musculoskeletal and connective tissue disorders (SOC) (n = 4)	Rhabdomyolysis	0	2	0	2		1 case series 2/2 [30]	
Hepatobiliary disorders (SOC) (n= 1)	Hepatotoxicity	0	1	0	1		1 case series 1/2 [30]	
Metabolism and nutrition disorders (SOC) (n= 1)	Hypoglycemia	0	1	0	1		1/32 (3.1%) [26]	
Social circumstances (SOC) (n=1)	Sexual assault victim	0	1	0	1		1/41 (2.44%) [54]	
Psychiatric disorders (SOC) (n= 290)								
Disturbances in thinking and perception (HLGT) (n=197)	Illusion / Pseudohallucination / hallucinations (adverse event)	190	6	1	197	1 case series 188/538 (35%) [18]; 2 case reports [23], [39]	2/32 (6.3%) [26]; 3 case report [45], [24], [38]; 1 case series 1/40 (2.5%) [46]	1/17 (5.9%) [33]
	Flashback	1	0	0	1	1/41 (2.44%) [54]		
Schizophrenia and other psychotic disorders (HLGT) (n= 36)	Psychotic episode:	3	33	0	36	2 case report [37], [52]; 1/41 (2.44%) [54]	1 case series 29/NR [44]; 2 case reports [41], [43]; (2/NR) [40]	
	- including psychotic episode, without family or personal history, without taking other substances	1	5	0	6	1/41 (2.44%) [54]	1 case report [41]; 1 case series 4/NR [44]	
Anxiety disorders and symptoms (HLGT) (n= 22)	Transient Fear / Anxiety / Stress / Panic reaction	1	6	12	19	1 case reports [36]; unknown proportion (/139) [55]	unknown proportion (/77) [25]; 2 case reports [45], [51]; 2 case series 3/40 (7.5%) [46], 1/2 [30]; unknown proportion (/614) [49]; unknown proportion (/6877) [50]	1/6 (17%) [21]; 7/14 (50%) [27]; 2/20 (10%) [31]; 1/17 (5.9%) [33]; 1/9 (11.1%) [47]
	Anxiety	0	3	0	3		1 case series 2/40 (5%) [46]; 1/614 (0.16%) [49]	
	Irritability	0	/	0	/		unknown proportion (/614) [49]	

Mood disorders and disturbances (HLGT) (n= 15)	Dysphoria / Distress / Feeling sad	5	8	2	15	1 case report [36]; 4/25 (16%) [4]	1 case series 7/40 (17.5%) [46]; 1 case-report [51]	1/6 (17%) [21]; 1/9 (11.1%) [47]
Personality disorders and disturbances in behaviour (HLGT) (n= 5)	Acute paranoid reaction	0	2	0	2		1 case series 2/40 (5%) [46]	
	Aggressiveness	2	1	0	3	2 case report [23], [37];	1 case series 1/2 [30]	
Sleep disorders and disturbances (HLGT) (n=4)	Insomnia	0	4	0	4		4/32 (12.5%) [26]	
Manic and bipolar mood disorders and disturbances (HLGT) (n=3)	Manic episode	1	2	0	3	1 case report [39]	1 case report [38]; 1 case series 1/40 (2.5%) [46]	
Suicidal and self-injurious behaviour (HLGT) (n= 2)	Suicide	0	1	0	1		(1/NR) [40]	
	Suicidal ideation	1	0	0	1	1 case report [37]		
Dementia and amnestic conditions (HLGT) (n= 2)	Memory disturbance	0	2	0	2		2/32 (6.3%) [26]	
Dissociative disorder (HLGT) (n= 2)	Depersonalization / derealization disorder	0	0	2	2			1/17 (5.9%) [33]; 1/9 (11.1%) [47]
Psychiatric and behavioural symptoms (HLGT) (n= 1)	Psychological trauma	0	1	0	1		1/77 (1.3%) [25]	

^a US: unsupervised setting

^b NCSS: non-clinical supervised setting

^c CSS: clinical supervised setting

Serious adverse events in bold

3. DMT adverse events according to the setting

3.1 Unsupervised setting

In the unsupervised setting, three web-based surveys (6442 persons) and seven case reports (8 persons), were found with a total of 6608 AEs for 6450 persons (Table 2 and Supplementary Figure 3). Among the 6608 AEs, the most serious included psychotic episodes (n=6) and rhabdomyolysis (n=1) described in case reports. Psychotic episodes were described in four persons with a personal or family history of psychiatric disease. A patient with concomitant cannabis use, several factors of psychological distress, and a family history of bipolar disorder developed psychosis (Paterson et al., 2015). Another case report describes a patient with chronic cannabis use in a hypomanic phase who developed a psychotic episode following DMT use (Umut et al., 2011). A case report describes the case of a psychiatrist who self-administered DMT daily for 6 months to treat his bipolar depression, coupled with the MAOI phenelzine over the 3 weeks preceding his psychotic episode (Brown et al., 2017). A polyconsumptive patient with a family history of psychosis was admitted for a psychotic episode (Warren et al., 2013). In two cases, psychotic episodes were observed in patients with no prior psychiatric history. Both cases occurred in a festive context, with alcohol consumption in one case (Barbic et al., 2020). All the cases of psychotic episodes have led to hospitalization and the majority required antipsychotic treatment (Paterson et al., 2015; Umut et al. 2011; Barbic et al. 2020; Brown et al., 2017; Warren et al., 2012). For some, discharge from hospital occurred several weeks after admission. One patient admitted for a psychotic episode also developed rhabdomyolysis with increased creatinine kinase for several days after admission. Rhabdomyolysis was attributed to the patient's posturing behavior (Paterson et al., 2015). In addition to the serious psychiatric AEs presented above, the SOC psychiatric disorders contained the majority of DMT AEs when used in unsupervised setting (n=3543; 53.6%) with the very common AEs transient fear / anxiety / stress / panic reaction > dysphoria / distress / feeling sad > amnesia transient. A case of post-traumatic stress disorder was described in a patient with opioid use disorder. Consumption of LSD and DMT triggered a revival of the sexual abuse he had suffered as a child. Following the re-emergence of this memory, the patient developed symptoms of PTSD and increased opioid use (Rubin-Kahana et al., 2021). The second most represented SOC was general disorders and administration site conditions (n=1515; 22.9%) with the very common AE discomfort bodily. The third most represented SOC was nervous system disorders (n=830; 12.6%), with the very common AE tinnitus / ringing in ears. A case of persistent tinnitus occurred in a patient who had consumed DMT and microdosing LSD for several weeks. His tinnitus lasted several months and was exacerbated by psilocybin consumption (Diab and

Malcolm, 2021). Respiratory fume inhalation disorders were also commonly observed (SOC respiratory, thoracic and mediastinal disorders).

3.2 Non-clinical supervised setting

In the non-clinical supervised setting, only one descriptive study was found with three users out of 36 presenting a non-serious AE fear (SOC psychiatric disorders) (Table 2 and Supplementary Figure 3) (Michael et al., 2021).

3.3 Clinical supervised setting

In the clinical supervised setting, four studies were included in five articles with a total of 129 AEs for 49 patients (Table 2 and Supplementary Figure 3). Two serious adverse events were reported in a single survey involving the same patient with a history of reflex syncope. The patient developed hypotension and bradycardia following intravenous administration of DMT, but remained asymptomatic (D'Souza, 2022). This case was unique and, in the majority, transient increases in blood pressure and heart rate, ranging from mild to moderate, were observed (Strassman et al., 1996; Strassman and Qualls, 1994). The majority of AEs were found in the SOC vascular disorders (n=30; 22.5%) with the very common and transient AE arterial hypertension, while, the second most represented SOC was cardiac disorders (n=25; 19.4%) with a transient increase in heart rate. In the SOC psychiatric disorders (n=26; 20.2%) the very common AEs transient fear / anxiety / stress / panic reaction > acute paranoid reaction were reported. The SOC nervous system disorders (n=26; 20.2%) included the very common AE headache. In addition, dizziness, tingling and tinnitus / ringing in ears were reported in a study including 10 patients (D'Souza et al., 2022). Some subacute AEs were described such as tiredness (SOC general disorders and administration site conditions) which occurred in the evening after DMT administration in 10 out of 13 patients in one study (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005). In the same study, on the following day after DMT administration, one patient experienced headache and hypotension while another patient reported two brief episodes of visual flashbacks (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005).

Summary of DMT AEs according to the setting

DMT AEs were retrieved in all the settings. However, only one article with 36 participants was identified within the non-clinical supervised setting. Numerous cases of serious AEs were found in the unsupervised setting, notably subacute or long-term psychotic episodes occurring mainly in predisposed individuals. A serious case of asymptomatic bradycardia associated with hypotension

was reported in the clinical supervised setting. The distribution of AEs across SOC categories reveals that nervous system disorders, including tinnitus, headache, and dizziness, were commonly reported in both settings. Although the proportion of psychiatric disorders is lower in the clinical supervised setting, transient fear and anxiety remain a very common AE in both settings. Dysphoria was also reported in both settings, but was more frequent in the unsupervised setting. In contrast, cardiovascular disorders, such as increased heart rate and blood pressure, constitute an important proportion of AEs in the supervised clinical setting.

Table 2. Adverse events of DMT retrieved in the literature according to the setting of use: unsupervised, non-clinical supervised, and clinical supervised settings.

<u>Adverse events of DMT according to setting (1/2)</u>		US ^a	NCSS ^b	CSS ^c	Total	Unsupervised setting (US)	Non-clinical supervised setting (NCSS)	Clinical supervised setting (CSS)
		16 articles included				10 articles, 6450 persons	1 article, 36 persons	5 articles, 49 persons
MedDRA Terms		Total of adverse events				6 case reports [6], [7], [10], [11], [14], [16]; 1 case series [1]; 3 web-based survey questionnaire design [4], [8], [13]	1 observational no placebo or control group [15]	4 double-blind randomized placebo-controlled [2], [3], [9], [12]; 1 double-blind cross-over control group [5]
SOC - System Organ Class HLGT - High Level Group Term	LLT - Lowest Level Term	6608	3	129	6740			
Somatic disorders (3167)								
General disorders and administration site conditions (SOC) (n=1525)	Discomfort bodily	1415	0	0	1415	1415/3778 (37.5%) [13]		
	Pain	69	0	0	69	69/3778 (1.8%) [13]		
	Diaphoresis / Sweating	31	0	0	31	31/3778 (0.8%) [13]		
	Tiredness / Fatigue	0	0	10	10			10/13 (76.9%) [5]
Nervous system disorders (SOC) (n=856)	Tinnitus / Ringing in ears	584	0	1	585	583/3778 (15.4%) [13]; 1 case report [14]		1/10 (10%) [12]
	Dizziness	70	0	1	71	70/3778 (1.9%) [13]		1/10 (10%) [12]
	Headache	53	0	12	65	53/3778 (1.4%) [13]		10/13 (76.9%) [5]; 2/10 (20%) [12]
	Pseudoparalysis	51	0	0	51	51/3778 (1.3%) [13]		
	Tremor / Convulsive movements	39	0	0	39	39/3778 (1.0%) [13]		
	Paresthesia	18	0	0	18	18/3778 (0.5%) [13]		
	Coordination disturbance	15	0	0	15	15/3778 (0.4%) [13]		
	Mydriasis	0	0	10	10			mean value (n=10) [3]
	Tingling	0	0	1	1			1/10 (10%) [12]
	Vasovagal reaction	0	0	1	1			1/13 (7.7%) [2]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (SOC) (n=235)	Dyspnea	184	0	0	184	184/3778 (4.9%) [13]		
	Respiratory fume inhalation disorder	51	0	0	51	51/103 (49.6%) [4]		
Investigations (SOC) (n=205)	Body temperature fluctuation / Feeling of body temperature change	192	0	10	202	1 case series (1/2) [1]; 191/3778 (5.1%) [13]		mean value (n=10) [3]
	Creatine kinase or transaminase increase	2	0	0	2	2 case report [6], [7]		
	Oxygen saturation decreased	1	0	0	1	1 case series (1/2) [1]		
Gastrointestinal disorders (SOC) (n=186)	Nausea	107	0	2	109	107/3778 (2.8%) [13]		1/13 (7.7%) [5]; 1/10 (10%) [12]
	Vomiting	69	0	0	69	69/3778 (1.8%) [13]		

	Defaecation urgency	8	0	0	8	8/3778 (0.2%) [13]		
Cardiac disorders (SOC) (n=105)	Dysrhythmias	79	0	0	79	79/3778 (2.1%) [13]		
	Heart rate increased	0	0	23	23			mean value (n=13) [2]; mean value (n=10) [3]
	Bradycardia	0	0	1	1			1/10 (10%) [12]
	Tachycardia	1	0	1	2	1 case series (1/2) [1]		1/10 (10%) [12]
Renal and urinary disorders (SOC) (n=24)	Incontinence urinary	24	0	0	24	24/3778 (0.6%) [13]		
Musculoskeletal and connective tissue disorders (SOC) (n=2)	Rhabdomyolysis	1	0	0	1	1 case report [6]		
	Hypotonia	0	0	1	1			1/13 (7.7%) [5]
Psychiatric disorders (SOC) (n=3573)								
Mood disorders and disturbances (HLGT) (n=1866)	Dysphoria / Distress / Feeling sad	1863	0	3	1866	820/2561 (32%) [8], 1019/3778 (27.0%) [13], 24/103 (23.5%) [4]		1/13 (7.7%) [2]; 1/13 (7.7%) [5]; 1/10 (10%) [12]
Anxiety disorders and symptoms (HLGT) (n=1082)	Transient Fear / Anxiety / Stress / Panic reaction	1061	3	17	1081	1050/2561 (41%) [8]; 11/103 (10.9%) [4]	3/36 (8,3%) [15]	11/11 (100%) [9]; 6/10 (60%) [12]
	Post-traumatic stress disorder	1	0	0	1	1 case report [16]		
Dementia and amnesic conditions (HGLT) (n=582)	Amnesia transient	582	0	0	582	582/3778 (15.4%) [13]		
Disturbances in thinking and perception (HLGT) (n=31)	Flashback	0	0	1	1			1/13 (7.7%) [5]
	Illusion / Pseudohallucination / hallucinations (adverse event)	30	0	0	30	4 case reports [6], [7], [10], [11]; 26/2561 (1%) [8]		
Schizophrenia and other psychotic disorders (HLGT) (n=6)	Psychotic episode:	6	0	0	6	4 case reports [6], [7], [10], [11]; 1 case series (2/2) [1]		
	- including psychotic episode, without family or personal history, without taking other substances	1	0	0	1	1 case series (1/2) [1]		
Personality disorders and disturbances in behaviour (HLGT) (n=4)	Acute paranoid reaction	0	0	4	4			4/13 (30.8%) [5]
Sleep disorders and disturbances (HLGT) (n=1)	Insomnia	0	0	1	1			1/13 (7.7%) [5]

^a US: unsupervised setting

^b NCSS: non-clinical supervised setting

^c CSS: clinical supervised setting

Serious adverse events in bold

4. 5-MeO-DMT

4.1 Unsupervised setting

In the unsupervised setting, two web-based surveys (542 persons) and two case reports were found with a total of 23 AEs for 544 persons (Table 3 and Supplementary Figure 4).. Among these AEs, 2 serious AEs were found. One case report mentions a patient who had used 5-MeO-DMT with MAOIs. Due to intense agitation, hallucinations and disorientation, the patient was hospitalized (Brush et al., 2004). Another case report mentions the death of a patient who had taken a mixture of “herbal tonics”. Post-mortem analyses revealed elevated blood levels of beta-carbolines MAOIs and 5-MeO-DMT (Sklerov et al., 2005). The majority of adverse events were found in the SOC psychiatric disorders (n=13; 56.5%) with the very common AE flashback, reported in 12 patients as documented in one of the six included articles (Malin V. Uthaug et al., 2020). Other represented SOC included nervous system disorders, investigations, and general disorders and administration site conditions, each accounting for 2 cases (8.7%).

4.2 Non-clinical supervised setting

In the non-clinical supervised setting, one observational study was found with a total of 7 AEs for 11 persons (Table 3 and Supplementary Figure 4). The majority of adverse events were of the SOC psychiatric disorders (n=3; 42.9%), including transient fear / anxiety / stress / panic reaction. The second most represented SOC was musculoskeletal and connective tissue disorders (n=2; 28.6%), with the very common AE muscle discomfort. No serious AEs were found, however, the subacute AEs muscle discomfort (n=2) and insomnia (n=1) were reported within seven days following 5-MeO-DMT administration (Malin V Uthaug et al., 2020).

4.3 Clinical supervised setting

In the clinical supervised setting, one study was included, reporting a total of 26 AEs among 22 patients (Table 3 and Supplementary Figure 4). No serious adverse events were mentioned. The majority of adverse events were found in the SOC nervous system disorders (n=9; 34%), with the very common AE headache, affecting four patients. The second most represented SOC was

psychiatric disorders (n=8; 31%) which included the subacute AE flashback. The third most represented SOC was gastrointestinal disorders (n=6; 23%), with the very common AE nausea affecting six patients.

Summary of 5-MeO-DMT AEs according to the setting

Despite the presence of AEs described across all three settings, the limited number of articles on 5-MeO-DMT limits comparisons. Notably, two serious adverse events, including one fatality, were observed exclusively in the unsupervised setting. A decrease in the proportion of psychiatric disorders was observed between the unsupervised and clinical supervised settings, primarily due to fewer reports of flashbacks. Transient anxiety/fear was reported in all three settings. Very common AEs such as flashbacks, transient fear/anxiety, muscle discomfort, headache and nausea were reported but the current data are insufficient to draw conclusions on the influence of setting.

Table 3. Adverse events of 5-MeO-DMT retrieved in the literature according to the setting of use: unsupervised, non-clinical supervised, and clinical supervised settings.

<u>Adverse events of 5-MeO-DMT according to setting</u>		US ^a	NCSS ^b	CSS ^c	Total	Unsupervised setting	Non-clinical supervised setting	Clinical supervised setting
		6 articles included				4 articles, 544 persons	1 article, 11 persons	1 article, 22 persons
MedDRA Terms		Total of adverse events				2 case report [59], [61]; 2 web based survey questionnaire design [58], [57]	1 observational no placebo or control group [60]	1 open-label no placebo or control group [56]
SOC - System Organ Class HLGT - High Level Group Term	LLT - Lowest Level Term	23	7	26	56			
Somatic disorders (n=32)								
Nervous system disorders (SOC) (n=11)	Headache	0	0	4	4			4/22 (18.2%) [56]
	Confusion / Disorientation / Agitation	1	0	1	2	1 case report [59]		1/22 (4.5%) [56]
	Mydriasis	1	0	0	1	1 case report [59]		
	Vision blurred	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
	Hyperacusis	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
	Clumsiness	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
	Head discomfort	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
	Abnormal physical sensation	/	0	0	/	unknown proportion (/515) [58]		
Gastrointestinal disorders (SOC) (n=8)	Nausea	0	0	6	6			6/22 (27.3%) [56]
	Vomiting	1	1	0	2	1 case report [59]	1/11 (9.1%) [60]	
Musculoskeletal and connective tissue disorders (SOC) (n=3)	Muscle discomfort	0	2	0	2		2/11 (18.2%) [60]	
	Rhabdomyolysis	1	0	0	1	1 case report [59]		
Investigations (SOC) (n=3)	Body temperature fluctuation / Feeling of body temperature change	1	0	1	2	1 case report [59]		1/22 (4.5%) [56]
	Creatine kinase or transaminase increase	1	0	0	1	1 case report [59]		
General disorders and administration site conditions (SOC) (n=3)	Death	1	0	0	1	1 case report [61]		
	Diaphoresis / Sweating	1	0	0	1	1 case report [59]		
	Tiredness / Fatigue	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
Cardiac disorders (SOC) (n=2)	Heart rate increased	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
	Tachycardia	1	0	0	1	1 case report [59]		
Vascular disorders (SOC) (n=1)	Hypotension	1	0	0	1	1 case report [59]		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (SOC) (n=1)	Respiratory fume inhalation disorder	0	1	0	1		1/11 (9.1%) [60]	

Psychiatric disorders (SOC) (n=24)								
Anxiety disorders and symptoms (HLGT) (n=4)	Transient Fear / Anxiety / Stress / Panic reaction	/	2	2	4	unknown proportion (/515) [58]	2/11 (18.2%) [60]	2/22 (9.1%) [56]
Mood disorders and disturbances (HLGT) (n=1)	Euphoric mood	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
Disturbances in thinking and perception (HLGT) (n=15)	Flashback	12	0	1	13	12/27 (44.4%) [57]		1/22 (4.5%) [56]
	Illusion / Pseudohallucination / hallucinations (adverse event)	1	0	1	2	1 case report [59]		1/22 (4.5%) [56]
Cognitive and attention disorders and disturbances (HLGT) (n=1)	Mental fatigue	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]
Sleep disorders and disturbances (HLGT) (n=3)	Insomnia	0	1	1	2		1/11 (9.1%) [60]	1/22 (4.5%) [56]
	Abnormal dreams	0	0	1	1			1/22 (4.5%) [56]

^a US: unsupervised setting

^b NCSS: non-clinical supervised setting

^c CSS: clinical supervised setting

Serious adverse events in bold

5. Specific and common AEs according to the setting

Certain AEs were observed exclusively with one substance across several contexts, such as ayahuasca. In addition to commonly reported gastrointestinal effects (gastrointestinal discomfort, diarrhea), serious adverse events, such as seizures, manic episodes, and suicide or suicidal ideation, were documented only with ayahuasca and across the two non-clinical settings (Supplementary Table 4).

Some other AEs were found for all three substances (Table 4). This particularly concerns the SOC cardiac disorders, nervous system disorders, gastrointestinal disorders, and psychiatric disorders. Challenging experiences, including the transient AE fear, anxiety, stress or panic reaction were distributed across all three settings for each three substances.

Table 4. Adverse events common to ayahuasca (AYA), DMT and 5-MeO-DMT (5-MeO), according to the setting of use: unsupervised, non-clinical supervised, and clinical supervised settings

Somatic disorders	Unsupervised setting	Non-clinical supervised setting	Clinical supervised setting
Heart rate increase	-	AYA	AYA, DMT, 5-MeO
Tachycardia	AYA, DMT, 5-MeO	AYA	AYA, DMT
Mydriasis	AYA, 5-MeO	AYA	AYA, DMT
Headache	DMT	AYA	AYA, DMT, 5-MeO
Rhabdomyolysis	DMT, 5-MeO	AYA	-
Nausea	AYA, DMT	AYA	AYA, DMT, 5-MeO
Vomiting	AYA, DMT, 5-MeO	AYA, 5-MeO	AYA, 5-MeO
Creatine kinase or transaminase increase	AYA, DMT, 5-MeO	AYA	-
Body temperature fluctuation / Feeling of body temperature change	DMT, 5-MeO	-	AYA, DMT, 5-MeO
Psychiatric disorders	Unsupervised setting	Non-clinical supervised setting	Clinical supervised setting
Transient Fear / Anxiety / Stress / Panic reaction	AYA, DMT, 5-MeO	AYA, DMT, 5-MeO	AYA, DMT, 5-MeO
Flashback	AYA, 5-MeO	-	DMT, 5-MeO
Illusion / hallucination (adverse event)	AYA, DMT, 5-MeO	AYA	AYA, 5-MeO
Insomnia	-	AYA, 5-MeO	DMT, 5-MeO

6. Set and setting factors and anxiety in clinical surveys

As illustrated above, psychological AEs, particularly transient anxiety, are frequent and were observed across all three substances and settings. Table 5 synthesizes the set and setting parameters within clinical studies reporting anxiety among those included in this review. The inclusion of participants with prior use of psychedelic substances was retrieved in half of the 18 surveys (in two articles this data was lacking). None of the included studies incorporated psychotherapy, and most

participants were healthy. Regarding setting elements, in almost all the articles, it was indicated that the substances were administered to participants seated in a reclining chair, within a comfortable, light-controlled room. However, characteristics such as music and environmental decor were very rarely mentioned. Integration techniques, including follow-up discussions or contact in the days following administration, were reported in approximately half of the studies. Psychological support or the presence of professionals during the acute phase of the experience was noted in several studies. Finally, in almost all studies, measurements or questionnaires were carried out during the psychedelic experience. Reports of anxiety varied depending on the substance administered. For instance, one study on DMT indicated that all participants (11/11) experienced anxiety following the administration of a high dose. This acute and transient anxiety occurred at the onset of the experience, lasting only a few minutes before subsiding into more pleasant effects (Strassman and Qualls, 1994). Another study on DMT reported that 6 out of 10 participants experienced anxiety, but in 3 of these cases, the anxiety was anticipatory, manifesting prior to the administration of DMT (D'Souza, 2022). In contrast, several studies involving ayahuasca did not report any case of acute anxiety, although numerous articles stated that adverse events were not systematically reported (Dos Santos et al., 2011; Osório et al., 2015; Riba et al., 2003; Rocha et al., 2021). Conversely, other clinical studies reported anxiety with ayahuasca as very common. However, even in the study reporting the highest prevalence of anxiety, the difference compared to the placebo group was not statistically significant (Ayahuasca = 50%, Placebo = 73%; $p = 0.263$) (Palhano-Fontes et al., 2019). Overall, set and setting conditions varied across clinical studies, and details of these conditions, as well as AEs, were not systematically described. Therefore, it was not possible to hypothesize on the protective role of a particular set and setting on the occurrence of the psychological symptom of anxiety.

Table 5. Set and setting parameters from clinical studies, classified according to preparation, session, and integration phases along with associated reports of anxiety or absence of anxiety reporting.

	Citation	Reference	Anxiety <i>Nb of patient (%)</i>	Preparation			Session						Integration	
				Psycho-therapy	Prior use of psychedelics	Relaxation advice	Measures during the acute effects	Controlled lighting	Comfortable room and armchair	Decoration	Music	Psychological support	Debriefing	Contact on the following days
Ayahuasca	[27]	Palhano-Fontes et al., 2019	7 (50%)	no	no	yes	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes
	[21]	Riba et al., 2001	1 (16.7%)		yes		yes	yes	yes		no	yes		
	[47]	Dos Santos et al., 2021	1 (11.1%)	no	no	yes	yes	yes	yes		no	yes		yes
	[31]	Schenberg et al., 2015	2 (10%)		yes	yes	yes		yes	yes		yes		
	[33]	Rocha et al., 2022	1 (5.9%)	no				yes	yes					
	[19]	Dos Santos et al., 2011	no		yes		yes	yes	yes					
	[20]	Dos Santos et al., 2012	no		yes		yes	yes	yes					
	[29]	Galvão-Coelho et al., 2020	no	no	no	yes	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes
	[32]	Sanches et al., 2016	no	no	no		yes	yes	yes		no			yes
	[34]	Riba et al., 2003	no		yes		yes	yes	yes					
	[35]	Osório et al., 2015	no		no									
	[48]	Rocha et al., 2021	no	no	no	yes	yes	yes	yes		no	yes		yes
DMT	[3]; [9]	Strassman and Qualls, 1994	11 (100%)		yes	yes	yes	yes				yes	yes	
	[12]	D'Souza et al., 2022	6 (60%)	no		yes	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	yes
	[2]	Strassman et al., 1996	no	no	yes		yes	yes				yes	yes	
	[5]	Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005	no		yes		yes		yes			yes	yes	yes
5-MeO-DMT	[56]	Reckweg et al., 2021	2 (9.1%)		yes		no						yes	yes

Empty cells correspond to unavailable data.

Discussion

Main Results

This systematic review of literature aimed to identify and investigate the rate, seriousness and duration of AEs associated with ayahuasca, DMT and 5-MeO-DMT according to the type of setting during their administration. For the three settings identified, the most represented SOC for AE described with ayahuasca, DMT, and 5-MeO-DMT included psychiatric disorders (with transient anxiety, dysphoria and hallucinations), cardiovascular disorders (notably sympathomimetic effects such as transient tachycardia and hypertension), and central nervous system disorders (including mydriasis, headache, confusion). These AEs are well-documented, usually mild and transient, occurring during the acute psychotropic effects, as reported in previous literature reviews for ayahuasca and DMT (dos Santos, 2013; White et al., 2024). The present study revealed that subacute psychiatric AEs predominantly occurred in non-clinical settings. These subacute AEs emerged in the days following consumption and included anxiety, irritability, psychological trauma, PTSD, flashback, psychotic, and manic episodes. Our classification of different settings highlighted the positive effect of the clinical supervised setting for reducing the proportion of reported psychiatric AEs, and demonstrated its protective role against the emergence of serious AEs. Additionally, we have identified some substance-specific AEs, particularly serious AEs that have only been observed with ayahuasca.

Differences of AEs between substances

The analysis revealed some differences in the AE profiles across the three substances. Ayahuasca was predominantly associated with gastrointestinal AEs, but also exhibited serious psychiatric (manic episodes, suicide, depersonalization or derealization disorder), cardiorespiratory (cardiac arrest, respiratory arrest) and neurological (loss of consciousness, seizures, serotonin syndrome) AEs. Some of these AEs may be linked to the presence of beta-carboline MAOIs, which increase monoamine concentrations (Callaway et al., 1999). DMT, particularly when smoked, exhibited a distinctive AE profile, including respiratory fume inhalation disorder, dyspnea, and decreased oxygen saturation. Tinnitus was a very common AE reported and may be related to auditory distortions during the acute effects (D'Souza et al., 2022; Lawrence et al., 2022). However, persistent tinnitus has also been reported with DMT during acute use in the context of repeated microdosing with LSD (Diab and Malcolm, 2021). As previously hypothesized, the activity profile of 5-MeO-DMT on the 5-HT1A

serotonin receptor subtype could suggest a distinct risk profile compared to ayahuasca and DMT (Dourron et al., 2023).

Flashbacks, described as “reactivations”, were reported as very common in one article about 5-MeO-DMT; however, no details were provided regarding their duration or onset latency (Malin V. Uthaug et al., 2020). For psychedelic substances, classifying flashbacks or HPPD remains challenging due to the variability in clinical presentation. These AEs are sometimes described as benign and frequent, with a positive or neutral emotional valence, consisting of reactivations as seen with 5-MeO-DMT (Ortiz Bernal et al., 2022; Malin V. Uthaug et al., 2020), whereas more problematic, rare cases are associated with HPPD. Distinctions between Type 1 and Type 2 HPPD further complicate classification (Halpern et al., 2016). Nonetheless, a recent epidemiological study reported that 1.3% of psychedelic users were diagnosed with HPPD (Simonsson, Goldberg, et al., 2023).

Differences of AEs according to the settings

Overall, for the three substances combined, most AEs were reported in the unsupervised setting, despite a larger number of participants in the non-clinical supervised setting. This discrepancy may arise not only from a lack of supervision and participant selection but also from differences in study design. Specifically, case reports were more frequent in the unsupervised setting, whereas observational studies predominated in the non-clinical supervised setting. Despite these methodological differences, the characteristics of AEs appeared similar between these two settings, particularly regarding the presence of serious AEs. For instance, psychotic episodes were reported in both, mainly associated with individuals predisposed by personal or familial history of psychosis, or concurrent substance use, such as cannabis (dos Santos et al., 2017; Umut et al., 2011). However, seven cases were reported involving ayahuasca and DMT in individuals without apparent predispositions (Barbic et al., 2020; Bathje et al., 2021; Lima et al., 2011). The incidence of psychotic episodes linked to ayahuasca use was estimated at 0.022% (Lima et al., 2011). Within the non-clinical supervised setting, predominantly involving ayahuasca studies, practices and conditions varied and could influence the trajectory of experiences (Pontual et al., 2022). Several studies emphasized that management of set and setting reduces the likelihood of challenging experiences (Carbonaro et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2018; Simonsson, Hendricks, et al., 2023). By comparison, inadequate patient selection, insufficient supervision, and the absence of post-experience integration were associated with various AEs in this non-clinical supervised setting, including psychotic episodes, suicides and subacute anxiety (Gómez-Sousa et al., 2021; Loizaga-Velder and Verres, 2014). In contrast, the clinical supervised setting employs more rigorous patient selection, often excluding individuals with psychiatric histories. This exclusion may account for the lower proportion of

psychiatric disorders observed in this setting, with fewer reports of adverse hallucinations and an absence of psychotic or manic episodes (dos Santos et al., 2017; Marrocu et al., 2024). Additionally, our findings suggest that the clinical setting offers a protective effect against serious AEs compared to other settings. Supporting this, a recent meta-analysis of psilocybin, LSD and ayahuasca reported only nine serious AEs across more than 1,000 administrations in clinical studies (Romeo et al., 2024). In our study, acute anxiety was reported for all three substances and was frequently observed across all settings. This form of anxiety, part of challenging experiences, is sometimes associated with improved well-being or other positive outcomes (Barrett et al., 2016; Gashi et al., 2021). However, the duration of acute anxiety, rather than its intensity, appears to be related to subacute adverse psychological events in the case of psilocybin administration (Carbonaro et al., 2016). This finding suggests that controlling the duration of psychotropic effects could help mitigate anxiety. With DMT, the rapid onset of effects, described as a “rush”, may provoke brief but intense anxiety (Strassman et al., 1994). Conversely, DMT administered via infusion, allowing for a slower and more controlled onset, tends to elicit lower anxiety levels than bolus injection. Furthermore, anxiety during infusion is comparable to that observed with placebo, which may represent anticipatory anxiety (Luan et al., 2024; Vogt et al., 2023). The high prevalence of acute anxiety associated with psychedelics can be partly attributed to their pharmacological mechanisms. Rodent studies, for instance, have demonstrated that activation of the serotonergic system, particularly through 5-HT₂ receptor subtypes in the amygdala, induces anxiety (Clinard et al., 2015; Zangrossi and Graeff, 2014). Similar mechanisms have also been implicated in the prolonged anxiety observed with serotonin reuptake inhibitors (SRIs) (Sinclair et al., 2009). However prolonged SRI administration leads to anxiolytic effects (Gomez et al., 2018). Interestingly, patients treated with SRIs who received psychedelics experienced less intense challenging episodes and subjective effects compared to those not on SRI. Despite this attenuation of subjective intensity, the antidepressant and visual effects of psychedelics remain unaffected (Barbut Siva et al., 2024). These observations suggest that the serotonergic receptor sensitivity plays a critical role in acute anxiety induced by psychedelics.

Beyond pharmacological mechanisms, set and setting factors also influence acute anxiety, either exacerbating or mitigating its occurrence. Proper preparation, supervision, and interpersonal support have been shown to manage anxiety (Dos Santos et al., 2021; Haijen et al., 2018; Studerus et al., 2011). The clinical studies reviewed here, revealed variability in set and setting practices, with some offering minimal preparation and integration phases or lacking detailed supervision (Riba et al., 2001; Strassman and Qualls, 1994). Additionally, interventions such as questionnaires administered during the acute effects phase may interfere with the psychedelic experiences (Roseman et al., 2024; Studerus et al., 2012). Conversely, more recent studies implemented enriched environment, music,

and thorough preparation and integration phases (Falchi-Carvalho et al., 2024). Given this variability, no single element has been consistently identified as reducing anxiety in the clinical setting. Notably, anxiety was sometimes reported as very common in placebo and ayahuasca groups, without significant differences, suggesting that aspects of the clinical trial process itself may contribute to anxiety development (Palhano-Fontes et al., 2019). These findings highlight the mixed nature of this adverse event, where pharmacological properties play a central role but can be modulated by contextual elements.

Guidelines have been developed to optimize practices in clinical settings, including recommendations for patient selection, facilitator behavior, and management of challenging experiences (Johnson et al., 2008). Others focus on integration techniques to maximize long-term benefits and reduce subacute AEs (Greñ et al., 2023). Recommendations specific to ayahuasca provide exclusion criteria and facilitator guidance (Rocha et al., 2023). However, many studies included in this review predate these guidelines or fail to mention their application explicitly. Rigorous future studies are required to evaluate these practices' efficacy in improving therapeutic outcomes and reducing AEs (McNamee et al., 2023).

Strengths and limitations

Several limitations of this systematic review should be highlighted. A primary limitation is publication and selective reporting bias, which may have influenced the data presented. Such selective reporting likely varies depending on the type of setting, with an expected higher proportion of isolated case reports of most remarkable, unusual, and serious events in unsupervised settings, and a more systematic monitoring in clinically supervised settings. Consequently, one might expect that studies conducted in the latter would report a higher number of adverse events. However, since this is not the case, a hypothesis might be that clinically supervised settings contribute reducing the considered adverse events. This hypothesis is weakened by the low amount of available data and the wide methodology variety from a study to another, as developed in our results with the example of anxiety, preventing from assuming any protective role of specific sets and settings.

Furthermore, numerous studies, including clinical trials, were excluded from the present review due to the absence of reported AEs. The societal and medical enthusiasm surrounding the therapeutic potential of psychedelics may lead some studies to emphasize positive outcomes while underreporting AEs. The latter limitation may also be present in clinical studies, where maintaining double-blind conditions can be challenging. In certain cases, specific AEs, such as anxiety, are not reported because they are interpreted as intrinsic components of psychedelic experiences rather than as proper AEs (Carhart-Harris et al., 2021; Rocha et al., 2021). In clinical settings, AEs may also be

underrepresented due to small sample sizes and selective patient inclusion, which are not representative of the general population, limiting the detection of rarer AEs (Breeksema et al., 2022). Additionally, the studies included exhibit heterogeneity in design, ranging from case reports to randomized clinical trials, as well as differences in populations, routes of administration, and motivations for substance use. Such disparities complicate comparisons across different settings and substances. This review included articles published between 1990 and 2022. More recent studies on DMT (Vogt et al., 2023) and 5-MeO-DMT (Rucker et al., 2024), employing rigorous methodologies have reported adverse events consistent with our review. Overall, psychedelic research continues to face challenges in achieving methodological rigor, with long-term AEs often unexamined (Bender and Hellerstein, 2022). To ensure a comprehensive assessment of safety, future clinical studies should systematically document all AEs (Aday et al., 2022; van Elk and Fried, 2023). The application of guidelines such as CONSORT 2022 for adverse event reporting in randomized trials (Junqueira et al., 2023) in future psychedelic research is expected to enhance the rigor and quality of AE documentation, thereby advancing our understanding of adverse events associated with psychedelic use.

Conclusion

This systematic review of literature highlights the influence of setting on the type and severity of adverse events associated with ayahuasca, DMT, and 5-MeO-DMT. While all substances exhibited common, mild psychiatric, cardiovascular, and nervous system AEs, a higher risk was emphasized with ayahuasca. A lower proportion of psychiatric events was reported in studies with clinically supervised settings than in studies with non-clinical settings. Nevertheless, acute anxiety persists in clinical contexts, where set and setting variables vary widely. These findings underscore the need for standardized supervision and AE reporting to enhance the safety of psychedelic-assisted therapies.

Bibliography

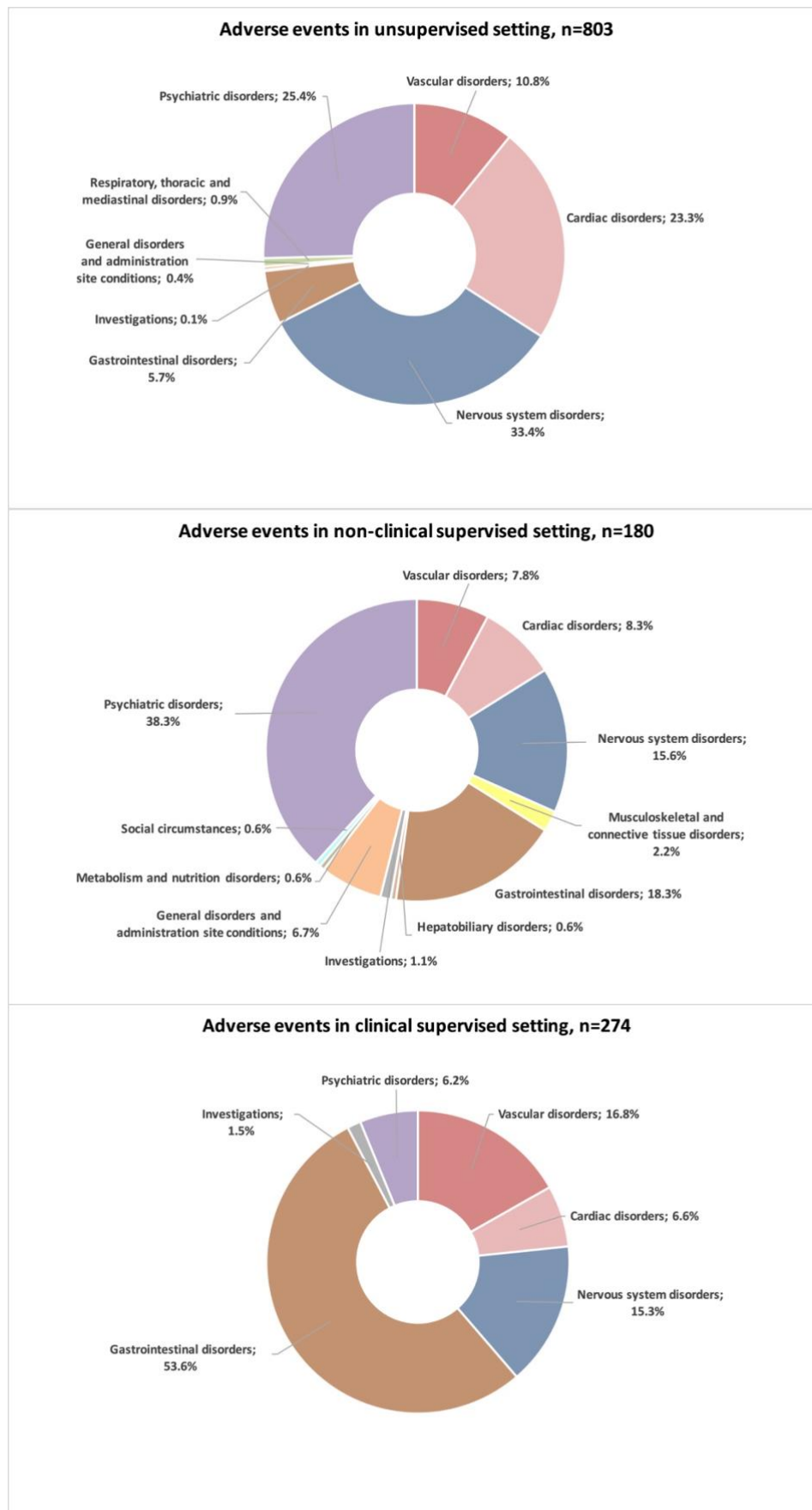
- Aday JS, Heifets BD, Pratscher SD, et al. (2022) Great Expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. *Psychopharmacology* 239(6): 1989–2010.
- Aicher HD and Gasser P (2024) Treatment Recommendations for Psychedelic-assisted Therapy. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy*. Epub ahead of print 18 May 2024.
- Barbic D, Fernandes J, Eberdt C, et al. (2020) N,N-Dimethyltryptamine: DMT-induced psychosis. *The American Journal of Emergency Medicine* 38(9): 1961.e1-1961.e2.
- Barbut Siva J, Barba T, Kettner H, et al. (2024) Interactions between classic psychedelics and serotonergic antidepressants: Effects on the acute psychedelic subjective experience, well-being and depressive symptoms from a prospective survey study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 38(2): 145–155.
- Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos J-MS, et al. (2016) The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 30(12): 1279–1295.
- Bathje GJ, Fenton J, Pillersdorf D, et al. (2021) A Qualitative Study of Intention and Impact of Ayahuasca Use by Westerners. *Journal of Humanistic Psychology*. SAGE Publications Inc: 00221678211008331.
- Bender D and Hellerstein DJ (2022) Assessing the risk-benefit profile of classical psychedelics: a clinical review of second-wave psychedelic research. *Psychopharmacology* 239(6): 1907–1932.
- Bilheimer MH, Schult RF, Higgs KV, et al. (2018) Acute Intoxication following Dimethyltryptamine Ingestion. *Case Reports in Emergency Medicine* 2018: 3452691.
- Bjornaas MA, Dunlop O and Jacobsen D (2017) Two cases of ayahuasca poisoning: a poison crossing borders. *Clinical Toxicology* 55(5). Abingdon: Taylor & Francis Ltd: 374–374.
- Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, et al. (2015) Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 29(3): 289–299.
- Breeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, et al. (2022) Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 36(10): 1100–1117.
- Brown EG, Wood L and Wood S (1999) The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Safety* 20(2): 109–117.
- Brown T, Shao W, Ayub S, et al. (2017) A Physician's Attempt to Self-Medicate Bipolar Depression with N,N-Dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs* 49(4): 294–296.
- Brush DE, Bird SB and Boyer EW (2004) Monoamine oxidase inhibitor poisoning resulting from Internet misinformation on illicit substances. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 42(2): 191–195.
- Callaway JC and Grob CS (1998) Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *Journal of Psychoactive Drugs* 30(4): 367–369.
- Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, et al. (1999) Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology* 65(3): 243–256.
- Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. (2016) Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology* 30(12): 1268–1278.
- Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, et al. (2018) Psychedelics and the essential importance of context. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 32(7): 725–731.
- Carhart-Harris RL, Giribaldi B, Watts R, et al. (2021) Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England Journal of Medicine* 384(15): 1402–1411.
- Clinard CT, Bader LR, Sullivan MA, et al. (2015) Activation of 5-HT_{2a} receptors in the basolateral amygdala promotes defeat-induced anxiety and the acquisition of conditioned defeat in Syrian hamsters. *Neuropharmacology* 90: 102–112.
- Davis AK, So S, Lancelotta R, et al. (2019) 5-methoxy- N,N -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 45(2): 161–169.
- Diab H and Malcolm B (2021) Persistent Tinnitus after Inhaled N,N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs* 53(2): 140–145.
- Dos Santos R and Strassman R (2011) Ayahuasca and psychosis., pp. 97–99.
- dos Santos RG (2013) A critical evaluation of reports associating ayahuasca with life-threatening adverse

- reactions. *Journal of Psychoactive Drugs* 45(2): 179–188.
- Dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, et al. (2011) Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31(6): 717–726.
- dos Santos RG, Bouso JC and Hallak JEC (2017) Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 7(4): 141–157.
- Dos Santos RG, Osório F de L, Rocha JM, et al. (2021) Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 41(5): 540–550.
- Dourron HM, Nichols CD, Simonsson O, et al. (2023) 5-MeO-DMT: An atypical psychedelic with unique pharmacology, phenomenology & risk? *Psychopharmacology*. Epub ahead of print 11 December 2023. DOI: 10.1007/s00213-023-06517-1.
- D'Souza DC (2022) *Fixed Order, Open-Label, Dose-Escalation Study of DMT in Humans*. NCT04711915, Clinical trial registration, 9 February. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711915). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711915> (accessed 10 February 2022).
- D'Souza DC, Syed SA, Flynn LT, et al. (2022) Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 47(10). 10. Nature Publishing Group: 1854–1862.
- Durante Í, Dos Santos RG, Bouso JC, et al. (2021) Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* 43(4): 362–369.
- Ermakova A, Dunbar F, Rucker J, et al. (2022) A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 36(3): 273–294.
- Falchi-Carvalho M, Wießner I, Silva SRB, et al. (2024) Safety and tolerability of inhaled N,N-Dimethyltryptamine (BMND01 candidate): A phase I clinical trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 80: 27–35.
- Fernandes LA, Viegas F, Serrano R, et al. (2019) P.644 Ayahuasca-induced mania as first presentation of bipolar disorder: A clinical case and literature review. *European Neuropsychopharmacology* 29. Abstracts of the 32nd ECNP Congress, 7-10 September 2019, Copenhagen, Denmark: S437–S438.
- Gashi L, Sandberg S and Pedersen W (2021) Making “bad trips” good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *International Journal of Drug Policy* 87: 102997.
- Gomez AF, Barthel AL and Hofmann SG (2018) Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 19(8): 883–894.
- Gómez-Sousa M, Jiménez-Garrido DF, Ona G, et al. (2021) Acute Psychological Adverse Reactions in First-Time Ritual Ayahuasca Users: A Prospective Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 41(2): 163–171.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, et al. (2005) Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 38(6): 301–311.
- Greñ J, Tylš F, Lasocik M, et al. (2023) Back from the rabbit hole. Theoretical considerations and practical guidelines on psychedelic integration for mental health specialists. *Frontiers in Psychology* 14: 1054692.
- Haijen ECHM, Kaelen M, Roseman L, et al. (2018) Predicting Responses to Psychedelics: A Prospective Study. *Frontiers in Pharmacology* 9. Frontiers.
- Halberstadt AL, Nichols DE and Geyer MA (2012) Behavioral effects of $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrahydro-5-MeO-DMT in rats: comparison with 5-MeO-DMT administered in combination with a monoamine oxidase inhibitor. *Psychopharmacology* 221(4): 709–718.
- Halpern JH, Lerner AG and Passie T (2016) A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. In: Halberstadt AL, Vollenweider FX, and Nichols DE (eds) *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 333–360. Available at: http://link.springer.com/10.1007/7854_2016_457 (accessed 14 January 2020).
- Hartogsohn I (2016) Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 30(12): 1259–1267.
- Heise CW and Brooks DE (2017) Ayahuasca Exposure: Descriptive Analysis of Calls to US Poison Control Centers from 2005 to 2015. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of*

- Medical Toxicology* 13(3): 245–248.
- Holze F, Singh N, Liechti ME, et al. (2024) Serotonergic Psychedelics: A Comparative Review of Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Binding Profile. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 9(5): 472–489.
- Johnson MW, Richards WA and Griffiths RR (2008) Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 22(6): 603–620.
- Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, et al. (2023) CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ* 381. British Medical Journal Publishing Group: e073725.
- Kaasik H, Souza RCZ, Zandonadi FS, et al. (2021) Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *Journal of Psychoactive Drugs* 53(1): 65–75.
- Kavenská V and Simonová H (2015) Ayahuasca Tourism: Participants in Shamanic Rituals and their Personality Styles, Motivation, Benefits and Risks. *Journal of Psychoactive Drugs* 47(5): 351–359.
- Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, et al. (2009) Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 462(7270). Nature Publishing Group: 175–181.
- Lawrence DW, Carhart-Harris R, Griffiths R, et al. (2022) Phenomenology and content of the inhaled N, N-dimethyltryptamine (N, N-DMT) experience. *Scientific Reports* 12(1). 1. Nature Publishing Group: 8562.
- Lima F, Tófoli LF, Labate B, et al. (2011) An epidemiological surveillance system by the UDV: mental health recommendations concerning the religious use of hoasca.
- Loizaga-Velder A and Verres R (2014) Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence--qualitative results. *Journal of Psychoactive Drugs* 46(1): 63–72.
- Luan LX, Eckernäs E, Ashton M, et al. (2024) Psychological and physiological effects of extended DMT. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 38(1): 56–67.
- Marrocu A, Kettner H, Weiss B, et al. (2024) Psychiatric risks for worsened mental health after psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 38(3): 225–235.
- McKenna DJ, Towers GH and Abbott F (1984) Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology* 10(2): 195–223.
- McNamee S, Devenot N and Buisson M (2023) Studying Harms Is Key to Improving Psychedelic-Assisted Therapy-Participants Call for Changes to Research Landscape. *JAMA psychiatry* 80(5): 411–412.
- Michael P, Luke D and Robinson O (2021) An Encounter With the Other: A Thematic and Content Analysis of DMT Experiences From a Naturalistic Field Study. *Frontiers in Psychology* 12: 720717.
- Ortiz Bernal AM, Raison CL, Lancelotta RL, et al. (2022) Reactivations after 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine use in naturalistic settings: An initial exploratory analysis of the phenomenon's predictors and its emotional valence. *Frontiers in Psychiatry* 13. Frontiers.
- Osório F de L, Sanches RF, Macedo LR, et al. (2015) Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* 37(1): 13–20.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372. British Medical Journal Publishing Group: n71.
- Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. (2019) Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine* 49(4): 655–663.
- Palma-Álvarez RF, Grau-López L, Ros-Cucurull E, et al. (2021) Psychosis induced by abuse of ayahuasca: a case report. *Revista Colombiana De Psiquiatria (English Ed.)* 50(1): 43–46.
- Paterson NE, Darby WC and Sandhu PS (2015) N,N-Dimethyltryptamine-Induced Psychosis: *Clinical Neuropharmacology* 38(4): 141–143.
- Pontual AA de D, Tófoli LF, Corradi-Webster CM, et al. (2022) The influence of ceremonial settings on mystical and challenging experiences occasioned by ayahuasca: A survey among ritualistic and religious ayahuasca users. *Frontiers in Psychology* 13. Frontiers.
- Ray TS (2010) Psychedelics and the Human Receptorome. *PLoS ONE* 5(2): e9019.
- Reckweg J, Mason NL, van Leeuwen C, et al. (2021) A Phase 1, Dose-Ranging Study to Assess Safety and Psychoactive Effects of a Vaporized 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine Formulation (GH001) in Healthy Volunteers. *Frontiers in Pharmacology* 12: 760671.
- Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al. (2020) Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry* 177(5): 391–410.

- Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, et al. (2001) Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 154(1): 85–95.
- Riba J, Valle M, Urbano G, et al. (2003) Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306(1): 73–83.
- Rickli A, Moning OD, Hoener MC, et al. (2016) Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 26(8): 1327–1337.
- Rocha JM, Rossi GN, de Lima Osório F, et al. (2021) Effects of Ayahuasca on the Recognition of Facial Expressions of Emotions in Naive Healthy Volunteers: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 41(3): 267–274.
- Rocha JM, Reis JAS, Rossi GN, et al. (2023) Guidelines for Establishing Safety in Ayahuasca and Ibogaine Administration in Clinical Settings. *Psychoactives* 2(4). 4. Multidisciplinary Digital Publishing Institute: 373–386.
- Romeo B, Kervadec E, Fauvel B, et al. (2024) Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy: A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry Research* 335: 115880.
- Roseman L, Erritzoe D, Nutt D, et al. (2024) Interrupting the Psychedelic Experience Through Contextual Manipulation to Study Experience Efficacy. *JAMA Network Open* 7(7): e2422181.
- Rubin-Kahana DS, Hassan AN and Le Foll B (2021) Posttraumatic Stress Disorder After a Psychedelic Experience, a Case Report. *Journal of Addiction Medicine* 15(3): 248–251.
- Rucker JJ, Roberts C, Seynaeve M, et al. (2024) Phase 1, placebo-controlled, single ascending dose trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and effect on altered states of consciousness of intranasal BPL-003 (5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine benzoate) in healthy participants. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*: 2698811241246857.
- Schultes R e and Hofmann A (1992) Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers. Epub ahead of print 1992.
- Simonsson O, Hendricks PS, Chambers R, et al. (2023) Prevalence and associations of challenging, difficult or distressing experiences using classic psychedelics. *Journal of Affective Disorders* 326: 105–110.
- Simonsson O, Goldberg SB, Chambers R, et al. (2023) Psychedelic use and psychiatric risks. *Psychopharmacology*. Epub ahead of print 24 October 2023. DOI: 10.1007/s00213-023-06478-5.
- Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, et al. (2009) Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 194(6): 483–490.
- Sklerov J, Levine B, Moore KA, et al. (2005) A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *Journal of Analytical Toxicology* 29(8): 838–841.
- Strassman RJ and Qualls CR (1994) Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Archives of General Psychiatry* 51(2): 85–97.
- Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, et al. (1994) Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of General Psychiatry* 51(2): 98–108.
- Strassman RJ, Qualls CR and Berg LM (1996) Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry* 39(9): 784–795.
- Studerus E, Kometer M, Hasler F, et al. (2011) Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology* 25(11): 1434–1452.
- Studerus E, Gamma A, Kometer M, et al. (2012) Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS One* 7(2): e30800.
- Swanson LR (2018) Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Frontiers in Pharmacology* 9. Frontiers.
- Szmulewicz AG, Valerio MP and Smith JM (2015) Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. *International Journal of Bipolar Disorders* 3: 4.
- Timmermann C, Roseman L, Williams L, et al. (2018) DMT Models the Near-Death Experience. *Frontiers in Psychology* 9: 1424.
- Umut G, Küçükparlak İ, Özgen G, et al. (2011) A Mood Disorder Episode with an Onset Under Chronic Cannabis Consumption, and Accompanied With Psychotic Features Immediately After N,N-Dimethyltryptamine (Dmt) Use: A Case Report. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. Epub ahead of print 30 September 2011. DOI: 10.5350/DAJPN2011240312.

- Uthaug Malin V., Lancelotta R, Bernal AMO, et al. (2020) A comparison of reactivation experiences following vaporization and intramuscular injection (IM) of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting. *Journal of Psychedelic Studies* 4(2). Akadémiai Kiadó: 104–113.
- Uthaug Malin V, Lancelotta R, Szabo A, et al. (2020) Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology* 237(3): 773–785.
- van Elk M and Fried EI (2023) History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 13. SAGE Publications Ltd STM: 20451253231198466.
- Vogt SB, Ley L, Erne L, et al. (2023) Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Translational Psychiatry* 13(1). 1. Nature Publishing Group: 1–9.
- Warren JM, Dham-Nayyar P and Alexander J (2013) Recreational use of naturally occurring dimethyltryptamine-contributing to psychosis? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 47(4): 398–399.
- White E, Kennedy T, Ruffell S, et al. (2024) Ayahuasca and Dimethyltryptamine Adverse Events and Toxicity Analysis: A Systematic Thematic Review. *International Journal of Toxicology* 43(3): 327–339.
- Wiltshire PEJ, Hawksworth DL and Edwards KJ (2015) Light microscopy can reveal the consumption of a mixture of psychotropic plant and fungal material in suspicious death. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 34: 73–80.
- Zangrossi H and Graeff FG (2014) Serotonin in anxiety and panic: contributions of the elevated T-maze. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 46 Pt 3: 397–406.



Supplementary Figure 1. Repartition of the AEs according to the setting of use of ayahuasca.

Supplementary Table 1. Description of the adverse events of ayahuasca reported for the case reports, clinical trials and observational surveys included in this review.

Citation	Title	Study design	Setting	Total of patients included	Adverse events	Reference
23	A rare case: ayahuasca tea intoxication.	Case report	US ^a	1	arterial hypertension, agitation, vomiting, aggressiveness, hallucinations (adverse event)	YeniOcak et al., 2019
37	Acute Intoxication following Dimethyltryptamine Ingestion	Case report	US	1	mydriasis, creatine kinase increase, suicidal ideation, aggressiveness, psychotic episode	Bilhimer et al., 2018
39	Ayahuasca-induced mania as first presentation of bipolar disorder: A clinical case and literature review	Case report	US	1	manic episode, sensory distortions (adverse event)	Fernandes et al., 2019
52	Psychosis induced by abuse of ayahuasca: a case report	Case report	US	1	psychotic episode	Palma-Álvarez et al., 2021
18	Ayahuasca Exposure: Descriptive Analysis of Calls to US Poison Control Centers from 2005 to 2015	Case-series	US	538	arterial hypertension, tachycardia, cardiac arrest, mydriasis, confusion, agitation, seizures, vomiting, respiratory arrest, hallucinations (adverse event), death	Heise and Brooks, 2017
4	Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users	Web based survey , questionnaire design	US	25	nausea, distress	Cakic et al., 2010
55	The Novelty of Ayahuasca Scale and the prediction of intentions to use	Web based survey, questionnaire design	US	139	nausea, vomiting, diarrhea, fear	Altman et al., 2020
54	A Qualitative Study of Intention and Impact of Ayahuasca Use by Westerners	interview	NCSS ^b /US	41	sexual assault, flashback (HPPD - low-grade psychotic experience)	Bathje et al., 2021
42	Light microscopy can reveal the consumption of a mixture of psychotropic plant and fungal material in suspicious death	Case report	NCSS	1	death	Wiltshire, Hawksworth, et Edwards 2015
24	Ayahuasca and Kambo intoxication after alternative natural therapy for depression, confirmed by mass spectrometry	Case report	NCSS	1	agitation, seizures, tremors, nausea, vomiting, gastro-intestinal discomfort, sweating, hallucinations (adverse event)	de Morais et al., 2018
36	Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions	Case report	NCSS	1	confusion, nausea, vomiting, serotonergic syndrome, transient anxiety, dysphoria	Callaway and Grob, 1998
38	Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report	Case report	NCSS	1	hallucinations, manic episode	Szmulewicz AG et al., 2015
41	Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies	Case report	NCSS	1	psychotic episode	Dos Santos, Bouso, et Hallak 2017
43	Ayahuasca and psychosis. In book: The Ethnopharmacology of Ayahuasca	Case report	NCSS	1	psychotic episode	Dos Santos et Strassman 2011
45	A Case Report of an Individual's Experience Participating in a Traditional Costa Rican Ayahuasca Ceremony	Case report	NCSS	1	gastrointestinal discomfort, nausea, constipation, visual hallucinations, loss of coordination, panic	Naratadam et al., 2020
51	Restorative Retelling for Processing Psychedelic Experiences: Rationale and Case Study of Complicated Grief	Case report	NCSS	1	panic, fear, sadness	González et al., 2022

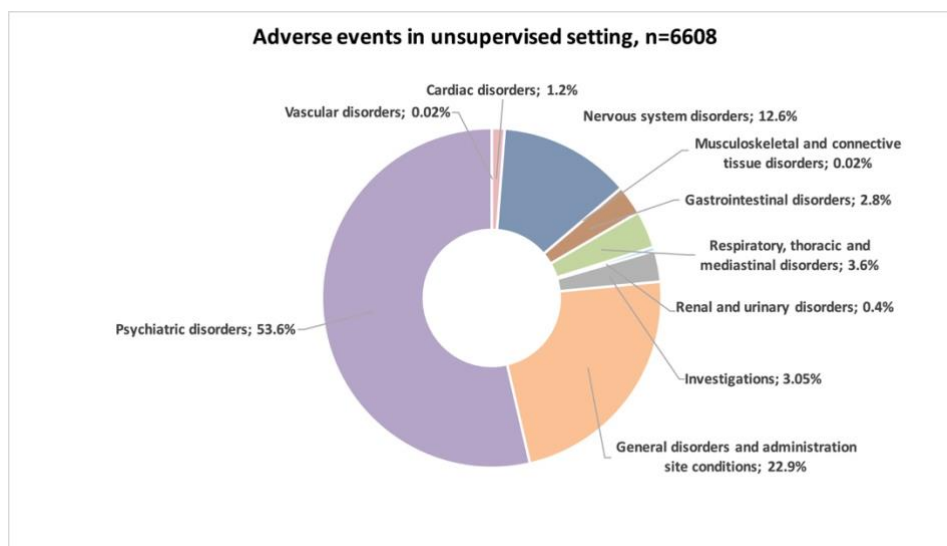
30	Two cases of ayahuasca poisoning: a poison crossing borders	Case series	NCSS	2	agitation, seizures, loss of consciousness, rhabdomyolysis, vomiting, hepatotoxicity, transient anxiety, aggressiveness	Bjornaas et al., 2017
44	An epidemiological surveillance system by the UDV: mental health recommendations concerning the religious use of hoasca	Case series	NCSS	NR	psychotic episode	Lima et al. 2011
46	Acute Psychological Adverse Reactions in First-Time Ritual Ayahuasca Users: A Prospective Case Series	Case series	NCSS	40	seizure, pain, loss of consciousness, fear, distress, transient anxiety, hallucinations (adverse event), anxiety, manic disorder, sadness, acute paranoid reaction	Gómez-Sousa et al., 2021
49	Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects	Web based survey , questionnaire design	NCSS	614	diaphoresis, diarrhea, dizziness, xerostomia, headache, nausea, shivers, tachycardia, tinnitus, tremor, vomiting, transient anxiety, disorientation, distress, drowsiness, irritability	Durante et al., 2021
22	Ayahuasca Users in Estonia: Ceremonial Practices, Subjective Long-Term Effects, Mental Health, and Quality of Life	Cross-sectionnal case-controlled	NCSS	30	loss of consciousness, vomiting, nausea	Kaasik et Kreegipuu 2020
40	Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence--qualitative results	Interview	NCSS	NR	psychotic episode, suicide	Loizaga-Velder and Verres, 2014
25	Ayahuasca Tourism: Participants in Shamanic Rituals and their Personality Styles, Motivation, Benefits and Risks	Observational, no placebo or control group	NCSS	77	nausea, vomiting, diarrhea, transient fear, psychological trauma	Kavenská and Simonová, 2015
26	Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament	Observational, no placebo or control group	NCSS	32	tachycardia, headache, muscle spasms, nausea, vomiting, xerostomia, tiredness, hypoglycemia, memory disturbance, sensory distortions (adverse event), insomnia	Halpern et al., 2008
17	Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans	observational, no placebo or control group	NCSS	14	blood pressure increased, heart rate increased, mydriasis, vomiting	Callaway et al. 1999
28	Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada	Observational, no placebo or control group	NCSS	11	nausea, vomiting	Argento et al., 2019
50	Influence of Context and Setting on the Mental Health and Wellbeing Outcomes of Ayahuasca Drinkers: Results of a Large International Survey	Web based survey, questionnaire design	NCSS	6877	fear	Perkins et al., 2021
19	Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine	Double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled	CSS ^c	10	mydriasis, body temperature fluctuation	Dos Santos et al., 2011
20	Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses	Double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled	CSS	17	blood pressure increase, arterial hypertension, heart rate increase, tachycardia, mydriasis, vomiting, body temperature fluctuation	Dos Santos et al., 2012
34	Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics	Double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled	CSS	18	blood pressure increase, arterial hypertension, tachycardia, vomiting	Riba et al., 2003
27	Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	14	nausea, vomiting, diarrhea, body temperature fluctuation	Palhano-Fontes et al., 2019
29	Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	37	nausea, vomiting	Galvão-Coelho et al., 2020

33	Adverse Effects After Ayahuasca Administration in the Clinical Setting	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	17	somnolence, gastrointestinal discomfort, vomiting, agitation, confusion, anxiety, visual hallucinations, dissociation/derealization	Rocha et al., 2022
47	Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	9	gastrointestinal discomfort, nausea, vomiting, drowsiness, confusion, headache, diarrhea, fear, distress, dissociation/depersonalization, hypertension, tachycardia	Dos Santos et al., 2021
48	Effects of Ayahuasca on the Recognition of Facial Expressions of Emotions in Naive Healthy Volunteers: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized Controlled Trial	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	10	vomiting, gastrointestinal discomfort, nausea, attention concentration difficulty, headache, drowsiness, hypertension	Rocha et al., 2021
31	Acute Biphasic Effects of Ayahuasca	Open-label, no placebo or control group	CSS	20	vomiting, transient anxiety	Schenberg et al., 2015
32	Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study	Open-label, no placebo or control group	CSS	17	vomiting	Sanches et al., 2016
35	Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report	Open-label, no placebo or control group	CSS	6	vomiting	Osório et al., 2015
21	Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers	Single-blind, crossover, placebo-controlled	CSS	6	heart rate increase, dizziness, speech disorder, nausea, vomiting, diarrhea, gastro-intestinal discomfort, body temperature fluctuation, transient anxiety, disorientation, dysphoria	Riba et al., 2001

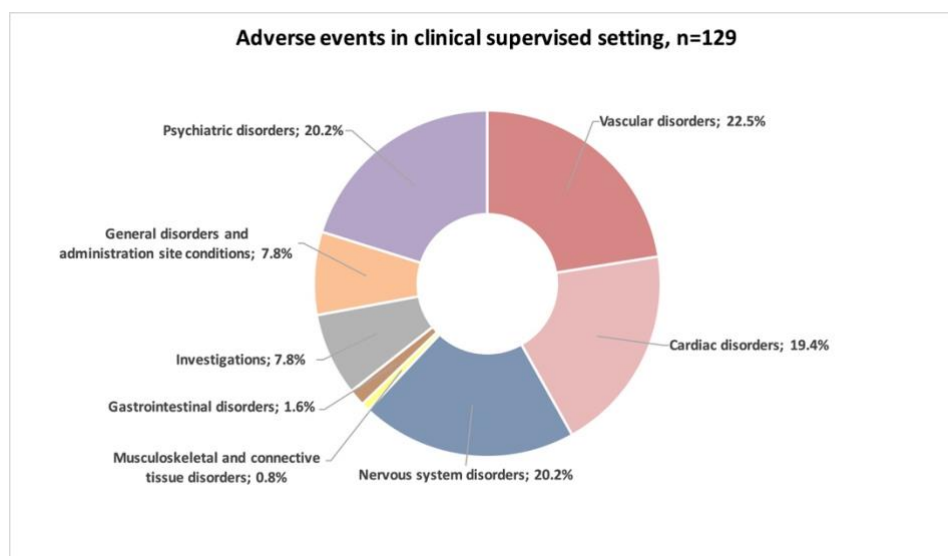
^a US: unsupervised setting

^b NCSS: non-clinical supervised setting

^c CSS: clinical supervised setting



In the non-clinical supervised setting, only the AE transitory Fear / Anxiety / Stress / Panic reaction (n=3) was found.



Supplementary Figure 2. Repartition of the AEs according to the setting of use of DMT.

Supplementary Table 2. Description of the adverse events of DMT reported for the case reports, clinical trials and observational surveys included in this review.

Citation	Title	Study design	Setting	Total of patients included	Adverse events	Reference
6	N,N-Dimethyltryptamine-Induced Psychosis	Case report	US ^a	1	creatin kinase increase, rhabdomyolysis, hallucinations (adverse event), psychotic episode	Paterson et al., 2015
7	A Physician's Attempt to Self-Medicate Bipolar Depression with N,N-Dimethyltryptamine (DMT)	Case report	US	1	creatin kinase and transaminase increase, hallucinations (adverse event), psychotic episode	Brown et al., 2017
10	Recreational use of naturally occurring dimethyltryptamine--contributing to psychosis?	Case report	US	1	hallucinations (adverse event), psychotic episode	Warren et al., 2012
11	A mood disorder episode with an onset under chronic cannabis consumption and accompanied with psychotic features immediately after N,N-Dimethyltryptamine (DMT) use: Case report	Case report	US	1	hallucinations (adverse event), psychotic episode	Umut et al. 2011
14	Persistent Tinnitus after Inhaled N,N-dimethyltryptamine (DMT)	Case report	US	1	tinnitus	Diab & Malcolm, 2021
16	Posttraumatic Stress Disorder After a Psychedelic Experience, a Case Report	Case report	US	1	Posttraumatic Stress Disorder	Rubin-Kahana et al., 2021
1	N,N-Dimethyltryptamine: A brief case series of DMT-induced psychosis	Case series	US	2	arterial hypertension, tachycardia, body temperature fluctuation, oxygen saturation decreased, psychotic episode	Barbic et al. 2020
4	Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users	Web based survey , questionnaire design	US	103	respiratory fume inhalation disorder, distress, transient anxiety	Cakic et al., 2010
8	Survey of entity encounter experiences occasioned by inhaled N,N-dimethyltryptamine: Phenomenology, interpretation, and enduring effects	Web based survey , questionnaire design	US	2561	fear, dysphoria sensory distortions (adverse event)	Davis et al., 2020
13	Phenomenology and content of the inhaled N, N-dimethyltryptamine (N, N-DMT) experience	Web based survey, qualitative analysis	US	3778	dysrhythmias, headache, dizziness, convulsive movements, coordination disturbance, pseudoparalysis, paresthesia, nausea, vomiting, defaecation urgency, ringing in ears, dyspnea, incontinence urinary, body temperature fluctuation, discomfort bodily, pain, diaphoresis, dysphoria, amnesia transient	Lawrence et al., 2022
15	An Encounter With the Other: A Thematic and Content Analysis of DMT Experiences From a Naturalistic Field Study	Observational, no placebo or control group	NCSS ^b	36	Fear	Michael et al., 2021
5	Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers	Double-blind, cross-over, versus ketamine	CSS ^c	15	hypotension, headache, nausea, hypotonia, tiredness, psychotic symptom, paranoid ideation, flashback (HPPD), insomnia	Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005
2	Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	13	blood pressure increased, arterial hypertension, heart rate increased, vasovagal reaction, dysphoria	Strassman et al., 1996
3	Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	11	blood pressure increase, arterial hypertension, heart rate increase, mydriasis, body temperature fluctuation	Strassman and Qualls, 1994

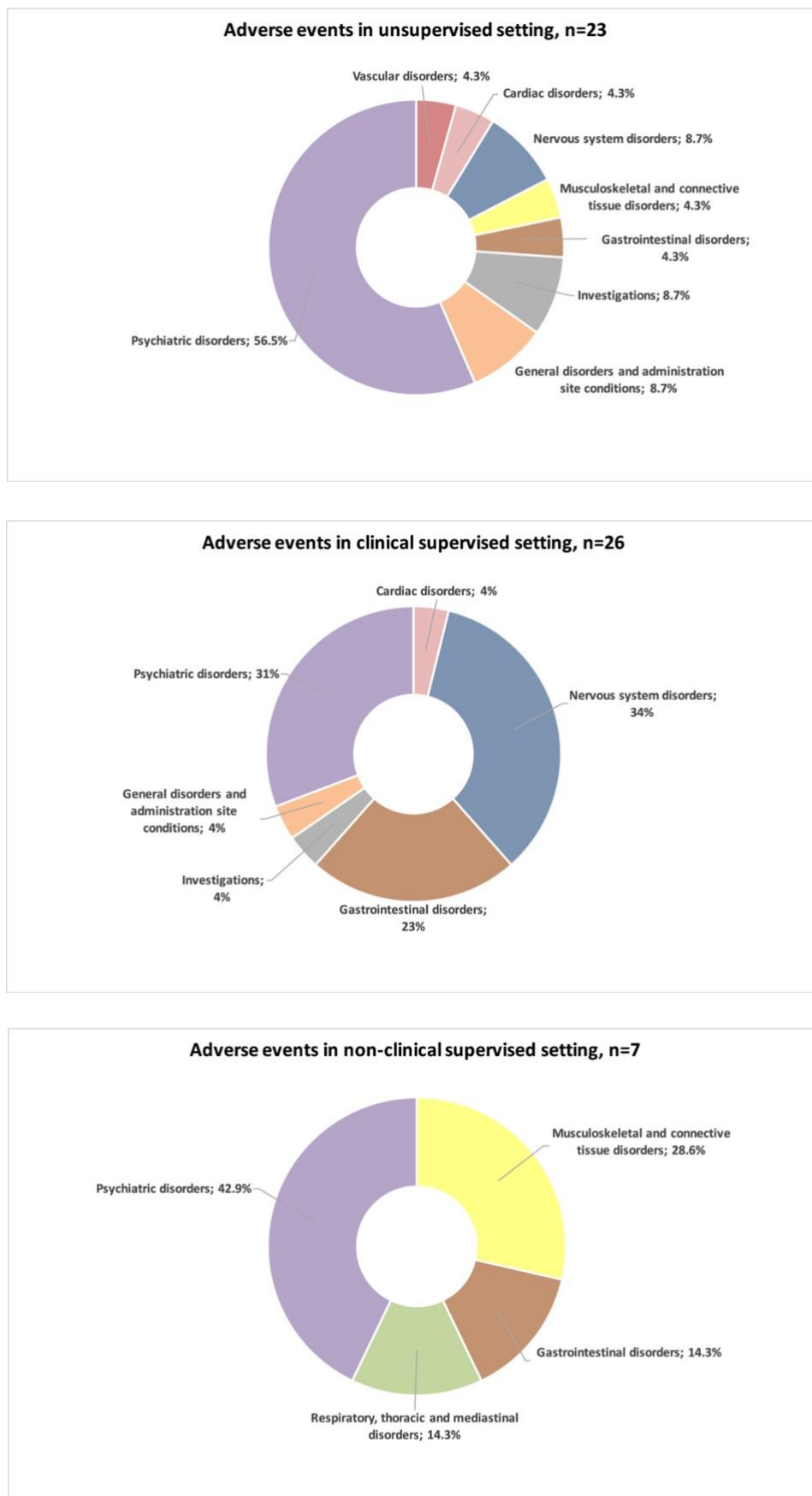
9	Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale	Double-blind, randomized, placebo-controlled	CSS	11	transient anxiety	Strassman et al. 1994
12	Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder	Open-label, no placebo or control group	CSS	10	tachycardia, hypertension, headache, hypotension, bradycardia, dizziness, nausea, tingling, tinnitus, transient anxiety, dysphoria	D'Souza et al., 2022

^a US: unsupervised setting

^b NCSS: non-clinical supervised setting

^c CSS: clinical supervised setting

Supplementary Figure 3. Repartition of the AEs according to the setting of use of 5-MeO-DMT.



Supplementary Table 3. Description of the adverse events of 5-MeO-DMT reported for the case reports, clinical trials and observational surveys included in this review.

citation	title	study design	setting	total of patients included	adverse events	reference
59	Monoamine oxidase inhibitor poisoning resulting from Internet misinformation on illicit substances	Case report	US ^a	1	hypotension, tachycardia, hyperthermia, sweating, mydriasis, agitation, vomiting, rhabdomyolysis, transaminase increase, hallucinations (adverse event)	Brush et al., 2004
61	A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation	Case report	US	1	death	Sklerov et al., 2005
57	A comparison of reactivation experiences following vaporization and intramuscular injection (IM) of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting	Web based survey, questionnaire design	US	27	flashback	Uthaug, Lancelotta, Bernal, et al., 2020
58	The epidemiology of 5-methoxy- N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption	Web based survey, questionnaire design	US	515	abnormal physical sensation, transient fear/anxiety	Davis et al., 2018
60	Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment	Observational, no placebo or control group	NCSS ^b	11	vomiting, muscle discomfort, respiratory fume inhalation disorder, fear/panic reaction, insomnia	Uthaug, Lancelotta, Szabo, et al., 2020
56	A Phase 1, Dose-Ranging Study to Assess Safety and Psychoactive Effects of a Vaporized 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine Formulation (GH001) in Healthy Volunteers	Open-label, no placebo or control group	CSS ^c	22	hyperacusis, vision blurred, nausea, feeling of body temperature change, clumsiness, head discomfort, headache, heart rate increased, fatigue, abnormal dreams, transient anxiety, Confusion, euphoric mood, flashback, hallucination (adverse event), insomnia, mental fatigue	Reckweg et al., 2021

^a US: unsupervised setting

^b NCSS: non-clinical supervised setting

^c CSS: clinical supervised setting

Supplementary Table 4. Description of adverse events found only for a substance and classified according to setting.

Ayahuasca	Unsupervised setting (US)	Non-clinical supervised setting (NCSS)	Clinical supervised setting (CSS)
	Seizures [18], [30] (#)	Manic episode [38], [46] (#)	Drowsiness / Somnolence [33], [47], [48] (#)
	Suicidal ideation [37] (#)	Gastro-intestinal discomfort [24], [45] (#)	Gastro-intestinal discomfort [21], [33], [47], [48] (#)
	Manic episode [39] (#)	Diarrhea [25], [49], [55] (#)	Speech disorder [21] (*) (#)
	Aggressiveness [23], [37] (#)	Aggressiveness [30] (#)	Restlessness [27] (*) (#)
	Cardiac arrest [18] (*) (#)	Seizures [24], [46] (#)	Attention concentration difficulty [48] (*) (#)
	Respiratory arrest [18] (*) (#)	Drowsiness / Somnolence [49] (#)	Depersonalization / derealization disorder [33], [47] (*) (#)
		Loss of consciousness [22], [30], [46] (*) (#)	
		Constipation [45] (*) (#)	
		Xerostomia [26], [49] (*) (#)	
		Shivers [49] (*) (#)	
		Hypoglycemia [26] (*) (#)	
		Sexual assault victim [54] (*) (#)	
		Anxiety [46] (*) (#)	
		Irritability [49] (*) (#)	
		Psychological trauma [25] (*) (#)	
		Muscle spasms [26] (*) (#)	
		Suicide [40] (*) (#)	
		Memory disturbance [26] (*) (#)	
		Serotonin syndrome [36] (*) (#)	
		Hepatotoxicity [30] (*) (#)	
DMT	Unsupervised setting (US)	Non-clinical supervised setting (NCSS)	Clinical supervised setting (CSS)
	Dysrhythmias [13] (*) (#)		Bradycardia [12] (*) (#)
	Pseudoparalysis [13] (*) (#)		Tingling [12] (*) (#)
	Paresthesia [13] (*) (#)		Vasovagal reaction [2] (*) (#)
	Defaecation urgency [13] (*) (#)		Hypotonia [5] (*) (#)
	Dyspnea [13] (*) (#)		
	Incontinence urinary [13] (*) (#)		
	Oxygen saturation decreased [1] (*) (#)		
	Discomfort bodily [13] (*) (#)		
	Post-traumatic stress disorder [16] (*) (#)		
	Amnesia transient [13] (*) (#)		
5-MeO-DMT	Unsupervised setting	Non-clinical supervised setting	Clinical supervised setting
	Abnormal physical sensation [58] (*) (#)	Muscle discomfort [60] (*) (#)	Vision blurred [56] (*) (#)
			Hyperacusis [56] (*) (#)
			Clumsiness [56] (*) (#)
			Head discomfort [56] (*) (#)
			Euphoric mood [56] (*) (#)
			Mental fatigue [56] (*) (#)
			Abnormal dreams [56] (*) (#)

Adverse events found in only one setting (*) or with only one substance (#)

Serious adverse events in bold

4. Conclusion de la revue systématique de la littérature

Cette revue systématique a inclus 61 articles rapportant un total de 8053 EI parmi 15745 participants. Les EI les plus fréquents, communs à l'ayahuasca, la DMT et la 5-MeO-DMT, concernent des troubles psychiatriques (tels que l'anxiété transitoire, la dysphorie et les hallucinations indésirables), des troubles cardiovasculaires (des effets sympathomimétiques tels que la tachycardie et l'hypertension artérielle transitoires) et des troubles du système nerveux central (comprenant la mydriase, les céphalées et la confusion). Les données recueillies indiquent que l'ayahuasca est associée à un report plus élevé d'EI graves, probablement dû à la présence d'IMAO dans sa composition, comparativement à la DMT et à la 5-MeO-DMT. En contexte clinique, la survenue d'EI graves et d'EI psychiatriques est moins fréquente, probablement en raison d'une sélection des participants et de l'exclusion des individus à risque. Cependant, l'anxiété aiguë demeure une réaction fréquente, soulignant la nécessité de mesures adaptées pour en limiter l'intensité et la durée.

Une limite majeure identifiée dans cette revue concerne l'hétérogénéité du *set and setting* observée dans les essais cliniques analysés. Cette variabilité des conditions d'administration pourrait influencer la survenue des EI, mais notre analyse n'a pas permis d'identifier de facteurs clairs, permettant, par exemple, de limiter la survenue d'anxiété transitoire. Par ailleurs, les contextes expérimentaux en milieu clinique peuvent parfois induire un environnement anxigène, notamment en raison des évaluations et mesures effectuées pendant les phases aiguës des expériences.

Cette diversité des pratiques souligne la nécessité d'une standardisation des protocoles, en particulier en ce qui concerne la préparation des patients, le soutien psychologique, l'intégration des expériences et la maîtrise de facteurs contextuels tels que l'utilisation de musique et l'environnement sensoriel. Bien que des recommandations sur l'encadrement des administrations de psychédéliques aient été formulées, elles sont postérieures à certaines études cliniques incluses, dont certaines ne mentionnent pas la prise en compte des facteurs extra-pharmacologiques. De plus, l'absence de déclaration systématique des EI dans plusieurs essais cliniques complique l'évaluation précise du profil de risque de ces substances.

Les études futures devront systématiquement déclarer les EI et évaluer plus rigoureusement les pratiques de *set and setting*, qui reposent principalement sur des avis d'experts. Par exemple, comparer différentes approches d'encadrement permettrait d'identifier les éléments les plus pertinents venant réduire la survenue d'EI. Une harmonisation des

pratiques cliniques pourrait aider à limiter les réactions dysphoriques et anxiogènes tout en renforçant la sécurité des patients. Enfin, au-delà de la prévention des EI, l'impact des paramètres extra-pharmacologiques sur les effets thérapeutiques mérite une attention particulière. Tandis que certaines études suggèrent que certains facteurs contextuels peuvent optimiser les bénéfices thérapeutiques (Haijen et al., 2018; Kaelen et al., 2018), d'autres soulèvent la possibilité d'une amplification de l'effet placebo (Dupuis & Veissière, 2022; Olson et al., 2020). Cette question sera cruciale pour les études de phase 3, en particulier, face aux défis méthodologiques liés au maintien du double aveugle.

III. Discussion

A. Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action des substances psychédéliques ont été partiellement élucidés, mais demeurent encore incomplets. L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} est considéré comme le principal médiateur des effets psychotropes aigus, notamment des distorsions sensorielles. Ces effets aigus sont modélisés chez l'animal par le *head twitch response* (HTR), qui constitue un marqueur de l'activité psychotrope psychédélique médiée par ces récepteurs 5-HT_{2A}. Toutefois, d'autres récepteurs contribuent à la modulation de l'activité psychotrope aiguë des psychédéliques et peuvent influencer le HTR. Par exemple, le récepteur 5-HT_{1A} exerce un effet modulateur en atténuant l'activité psychotrope médiée par le 5-HT_{2A}, ce qui se traduit, lorsqu'il est activé, par une diminution du HTR. De même, le récepteur 5-HT_{2C} pourrait jouer un rôle régulateur dans ces effets (Shahar et al., 2022).

Les effets antidépresseurs des psychédéliques pourraient également être liés à leur action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}. Par exemple, une étude a montré que l'administration d'un antagoniste 5-HT_{2A}, la kétansérine, ou l'utilisation de souris KO pour ce récepteur, inhibent les effets antidépresseurs induits par la psilocybine dans des modèles murins de dépression. Ces résultats ont été retrouvés avec la 5-MeO-DMT dont l'induction de la croissance des épines dendritiques est bloquée par l'administration de kétansérine (Cameron et al., 2023). Cependant, d'autres études, utilisant des souris KO ou des antagonistes du récepteur 5-HT_{2A} indiquent que ce dernier n'est pas indispensable à l'effet antidépresseur des psychédéliques. Ces résultats divergents pourraient s'expliquer par des différences dans les modèles de dépression utilisés ou les lignées de souris, mais aussi par le profil d'affinité des substances psychédéliques vis-à-vis des différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Le développement d'analogues pourrait être un atout pour déterminer la contribution de ces sous-types.

Dans notre étude, nous avons montré que l'effet psychotrope aigu de la 5-MeO-DMT, implique les récepteurs 5-HT_{1A}, à la fois sur l'état de résignation des souris mesuré dans le test de suspension caudale, mais aussi sur la locomotion, puisque ces deux effets sont abolis par l'antagoniste 5-HT_{1A}, le WAY100635, mais non par l'antagoniste du récepteur 5-HT_{2A}, le MDL100907. Son action sur la diminution de la décharge des neurones sérotoninergique du noyau dorsal du raphé, couplée à la diminution de la libération de sérotonine dans l'hippocampe, semble également souligner son action agoniste du récepteur 5-HT_{1A}. Par ailleurs, nous avons montré qu'à faible dose (0,5 mg/kg ; i.p.), la 5-MeO-DMT produit un effet

de type antidépresseur observable 24 heures après son administration, aussi bien chez des souris saines que dans un modèle murin de dépression.

Ces résultats font écho à l'action de la kétamine, qui entraîne elle aussi des effets comportementaux rapides chez le rongeur (Chen et al., 2023; Su et al., 2023), alors que cette substance cible préférentiellement le récepteur NMDA et non pas les récepteurs sérotoninergiques. Il est donc possible que l'action sur ces différentes cibles aboutisse à une voie de signalisation commune, responsable de leurs effets comportementaux rapides. Une des hypothèses serait une action commune sur les mécanismes de neuroplasticité et il a par exemple été montré que les psychédéliques se lient à un site allostérique des récepteurs TrkB du BDNF (Moliner et al., 2023). D'autres recherches suggèrent que les psychédéliques pourraient se lier à des récepteurs 5-HT_{2A} intracellulaires ce qui stimulerait la sécrétion de BDNF (Vargas et al., 2023). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer dans quelles mesure le blocage de la signalisation TrkB atténue les effets comportementaux, cellulaires et moléculaires des psychédéliques.

Bien que les récepteurs 5-HT_{2A} jouent un rôle clé dans les effets subjectifs aigus des psychédéliques, leur implication directe dans les effets antidépresseurs demeure incertaine et nécessite également des investigations supplémentaires. Nos travaux suggèrent que l'effet de type antidépresseur observé à 20 minutes repose sur l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}. Toutefois, nos résultats ne permettent pas de déterminer si ce mécanisme d'action est à l'origine des effets antidépresseurs observés à 24h. Il est probable que deux mécanismes distincts opèrent, un effet aigu immédiat (qui serait dépendant du récepteur 5-HT_{1A}), et un effet plus durable, alors que la substance n'est plus présente dans l'organisme, impliquant des modifications cellulaires et synaptiques. On pourrait imaginer que le récepteur 5-HT_{2A} soit impliqué dans ces effets durables ce qui supposerait que la kétansérine bloque les effets de type antidépresseurs de la 5-MeO-DMT uniquement à 24h mais pas ceux observés 30 min après son administration. Se pose également la question de la durée d'action de cette substance. Des études réalisées durant ce travail de thèse mais non détaillées ici, montrent que les effets de type antidépresseurs de la 5-MeO-DMT ne sont plus présents une semaine après son administration unique.

B. Neuroplasticité

Plusieurs études ont montré que les psychédéliques favorisent la croissance des épines dendritiques, le développement de l'arbre dendritique et l'augmentation du nombre de synapses fonctionnelles (de la Fuente Revenga et al., 2021; Ly et al., 2018; Shao et al., 2021). Notre étude a mis en évidence une autre forme de plasticité encore peu explorée dans le cadre des psychédéliques et plus généralement des antidépresseurs. Les perineural net (PNN) ou filets périneuronaux constituent une matrice extracellulaire entourant les neurones GABAergiques inhibiteurs à parvalbumine et stabilisant les afférences synaptiques excitatrices. Une diminution de leur proportion dans l'hippocampe de souris a déjà été observée après l'administration de kétamine (Donegan & Lodge, 2017; Venturino et al., 2021) ou de venlafaxine dans un environnement enrichi (Coutens et al., 2023) laissant penser que ces substances permettent aux neurones GABAergiques d'établir de nouvelles synapses et donc que la balance excitation/inhibition soit modifiée. Dans ce travail de thèse, nous avons également constaté une telle réduction de la proportion des PNN entourant les neurones PV dans la région CA1 de l'hippocampe, uniquement lorsque la 5-MeO-DMT était administrée dans un *setting* positif. De manière remarquable, cette réduction de la proportion des PNN était corrélée à la diminution des symptômes de type dépressifs. Ces résultats suggèrent un mécanisme de neuroplasticité impliquant la dégradation des PNN, ré-ouvrant une période de plasticité permettant ainsi au cerveau d'être plus sensible à son environnement et d'entraîner probablement un remodelage de ses connexions synaptiques et donc de son réseau et de sa connectivité. Ces résultats font échos aux données d'imagerie réalisés chez l'homme mettant en évidence une profonde réorganisation des réseaux neuronaux sous l'influence des psychédéliques. Nous apportons ici un élément supplémentaire suggérant que le contexte d'administration jouerait un rôle crucial dans la façon dont ces réseaux se réorganisent. En accord avec cette hypothèse, une étude récente montre que les psychédéliques ré-ouvrent cette fenêtre critique de plasticité particulièrement sensible aux stimuli environnementaux. Ce mécanisme de remodelage synaptique relèverait davantage de la métaplasticité, que d'hyperplasticité, impliquant une capacité de régulation dynamique selon les besoins (Nardou et al., 2023). Bien que les psychédéliques induisent une plasticité synaptique, la modulation de cette plasticité en fonction des stimuli environnementaux et de l'état cérébral reste donc à explorer. Tandis que nos résultats ont montré qu'un *setting* positif amplifie l'effet de type antidépresseur associé à de la neuroplasticité, l'administration de 5-MeO-DMT en *setting* négatif développe un effet de type anxiogène et n'entraîne pas de neuroplasticité dans les régions étudiées. Cette anxiété à 24 heures pourrait néanmoins refléter un remodelage des circuits neuronaux en réponse à un stress.

Il serait intéressant d'évaluer si d'autres régions, notamment celles impliquées dans les émotions et la peur, comme l'amygdale, sont également concernées par ces modifications. Dans un environnement favorable, la plasticité induite par les psychédéliques pourrait faciliter un remodelage neuronal orienté vers un état cérébral plus équilibré. En revanche, une exposition au stress lors de l'administration pourrait induire un remodelage neuronal différent, avec des conséquences durables.

Par ailleurs, nous avons évalué un autre marqueur de neuroplasticité par immunohistochimie. L'analyse du marquage de la protéine post-synaptique PSD-95 a révélé une augmentation des synapses glutamatergiques dans le cortex cingulaire (Cg2) après administration de 5-MeO-DMT en *setting* positif. Cependant, ces résultats restent préliminaires et nécessitent un plus grand nombre d'animaux, notamment pour infirmer ou confirmer une tendance observée dans la région prélimbique. Ils nécessitent également une analyse centrée sur l'hippocampe afin de déterminer si la diminution des PNNs observée en réponse à la 5-MeO-DMT s'accompagne d'une modification des afférences excitatrices révélées par ce marqueur PSD95. Une étude récente sur la psilocybine renforce ces observations. Dans un modèle murin de dépression induit par une administration chronique de corticostérone, la psilocybine a montré un effet de type antidépresseur et a permis de restaurer la diminution du nombre de branches et d'épines dendritiques observée chez les souris modèle de dépression. Ces modifications ont été observées dans le cortex préfrontal médian, en particulier dans les régions infralimbique (IL), prélimbique (PrL) et cingulaire 1 (Cg1), ainsi que dans l'hippocampe (CA1, CA3 et du gyrus denté). De plus, dans ces mêmes régions, l'expression des protéines synaptiques p-GluA1, PSD95 et synapsine-1 ainsi que des protéines BDNF, mTOR et TrkB, était diminuée chez les souris modèle de dépression, mais restaurée après administration de psilocybine. Ces résultats suggèrent que l'effet antidépresseur de la psilocybine repose sur une induction de neuroplasticité dans l'hippocampe et le cortex, en reposant sur des mécanismes d'activation de la voie mTOR et via le BDNF et son récepteur TrkB (Zhao et al., 2024).

C. Relation structure affinité

La recherche sur les psychédéliques évolue en permanence et notamment avec la synthèse de nouveaux composés avec des profils pharmacologiques différents. À partir des structures de bases comme les ergolines (LSD et LSA), les phénéthylamines (mescaline) et les

tryptamines (DMT, 5-MeO-DMT, psilocine), plusieurs composés ont été synthétisés. Certaines de ces nouvelles substances, désignées sous le terme de « Nouveaux produits de synthèse », sont utilisées pour contourner la législation sur les substances contrôlées. La recherche s'intéresse à ces composés dans le but de concevoir des analogues aux psychédéliques classiques avec des profils pharmacologiques différents, par exemple en augmentant la sélectivité pour certains récepteurs, ceci dans le but de limiter les effets indésirables ainsi que pour mieux caractériser les mécanismes d'action et notamment les récepteurs impliqués dans les effets antidépresseurs.

Plusieurs modifications de structures peuvent être apportées sur le noyau tryptamine, telles que des substitutions sur les cycles, des N-alkylations et des alkylation sur la chaîne latérale (Nichols, 2012). Par exemple, les substitutions effectuées sur les cycles ont des répercussions sur l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques. L'ajout d'un atome d'oxygène en position 4 ou 5 augmente l'affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} (Nichols, 2012), tandis que l'ajout de groupes hydroxy ou méthoxy en position 5 renforce l'activité et la puissance vis-à-vis du 5-HT_{1A}, comme observé pour la 5-HO-DMT et la 5-MeO-DMT comparativement à la DMT (Warren et al., 2024).

L'ajout d'un fluor en position 4, 6 ou 7 augmente l'affinité pour le 5-HT_{1A}. Par exemple, la 4-fluoro-5-MeO-DMT présente une affinité pour le 5-HT_{1A} ($K_i = 0.23$ nM) environ dix fois supérieure à celle de la 5-MeO-DMT ($K_i = 1.7$ nM) (Blair et al., 2000). De plus, la 4-F,5-MeO-PyrT présente une affinité 800 fois plus élevée pour le 5-HT_{1A} que pour le 5-HT_{2A}. Cette substitution annihile les effets de type hallucinogènes (mesurés par le HTR) tout en préservant des effets de type antidépresseurs, qui sont inhibés par un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, le WAY-100635. Ces résultats suggèrent une implication du 5-HT_{1A} dans les mécanismes antidépresseurs des psychédéliques (Warren et al., 2024).

La N-alkylation, consistant en l'ajout de groupements alkyles sur l'amine des tryptamines, génère des analogues avec des profils pharmacologiques distincts. C'est par exemple le cas des dérivés N-isopropyl, développés depuis une structure de 5-méthoxy-tryptamine (5-MeO-NiPT, 5-MeO-MiPT, 5-MeO-DiPT) qui présentent une bonne affinité pour le récepteur 5-HT_{2A}, se traduisant au niveau comportemental par des effets de type hallucinogènes (mesurés par le HTR), mais qui ont une affinité réduite pour le récepteur 5-HT_{1A}. En revanche, les analogues N-méthyl, N-éthyl, ou 2-méthyl qui présentent une affinité plus faible pour le récepteur 5-HT_{2A}, induisent peu de HTR. La figure 18 représente différents analogues de la 5-MeO-DMT (Glatfelter et al., 2024).

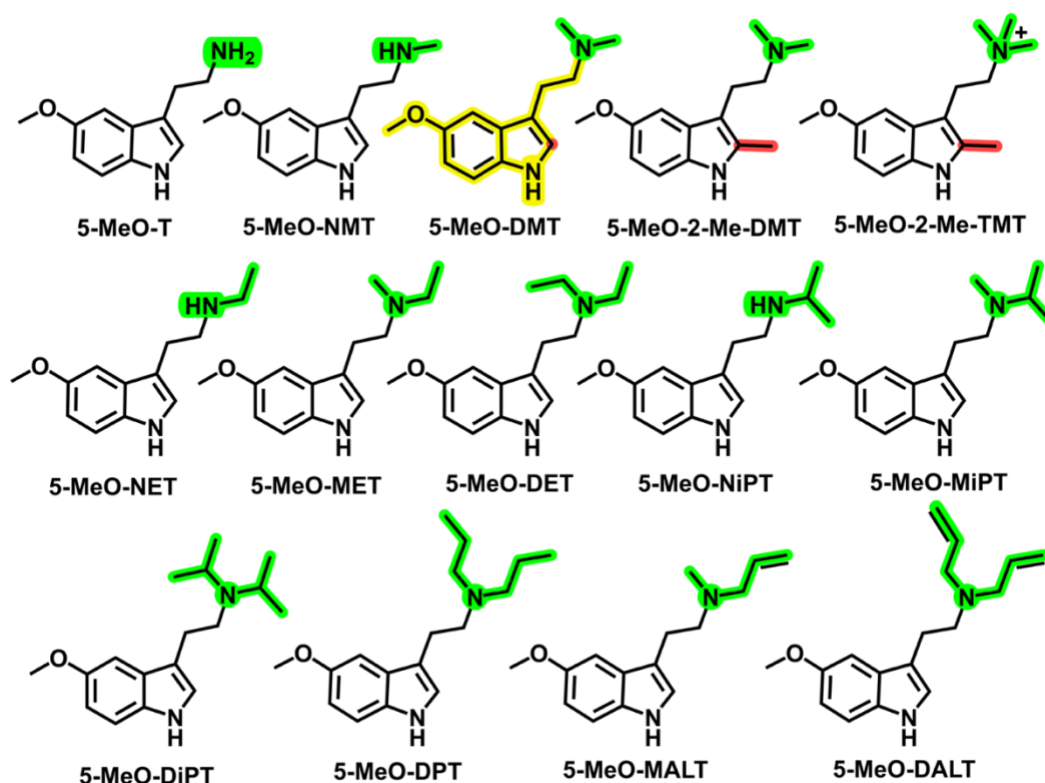


Figure 17 Structures de la 5-MeO-DMT et de certains analogues apparentés. Le composé d'origine 5-MeO-DMT est surligné en jaune, les substitutions N-alkyl/allyl sont indiquées en vert et les substitutions d'anneaux à 2 positions en rouge. D'après Glatfelter et al., 2024

En outre, après la liaison au récepteur 5-HT_{2A}, les psychédéliques et leurs analogues peuvent activer les cascades de signalisation à différents degrés. Les récepteurs 5-HT_{2A} recrutent deux voies principales : la voie 5-HT_{2A}-Gq/11 et la voie 5-HT_{2A}- β -arrestine2. Les molécules qui présentent une bonne activité pour la voie Gq provoquent des réponses de type hallucinogènes marquées, tandis que celles recrutant la voie de la β -arrestine2 ne produisent pas d'effets de type hallucinogènes mais induisent un phénomène de tolérance rapide. Ces résultats offrent une explication au fait que certains agonistes du 5-HT_{2A}, comme le lisuride, n'entraînent pas d'effets hallucinogènes. Cependant, une caractérisation plus approfondie des différentes structures chimiques et des substituants modulant préférentiellement l'une ou l'autre de ces voies reste nécessaire (Wallach et al., 2023).

Enfin, une hypothèse récente propose que la lipophilie des tryptamines pourrait influencer leurs propriétés pharmacologiques. En effet, l'augmentation de la N-méthylation, et donc de la lipophilie, sur des analogues de tryptamines, est corrélée à une augmentation de la

croissance dendritique. Les psychédéliques présentant une bonne lipophilie pourraient plus facilement pénétrer dans les cellules, activer les récepteurs 5-HT_{2A} intracellulaires, et stimuler des cascades de signalisation impliquant mTOR et les récepteurs TrkB et AMPA (Vargas et al., 2023).

Le développement d'analogues psychédéliques dépourvus d'effets psychotropes aigus représente une piste prometteuse pour exploiter leurs capacités neuroplastiques et envisager une utilisation avec d'autres posologies et dans d'autres indications, notamment pour les pathologies neurodégénératives (Cameron et al., 2021; Saeger & Olson, 2022)

D. Évènements indésirables

Chez l'Homme, l'administration de psychédéliques peut entraîner divers effets indésirables, affectant notamment la sphère psychiatrique et incluant de manière transitoire, de l'anxiété, de la dysphorie et de la confusion. Ces états, qualifiés d'expériences difficiles, peuvent conduire à des accidents et dans certains cas, peuvent participer au développement de symptômes psychologiques persistants tels que des symptômes dépressifs, anxieux ou paranoïaques. La prise en charge de ces expériences difficiles, en réduisant leur intensité et leur durée, semble réduire les potentielles conséquences psychologiques durables (Carbonaro et al., 2016; Evans et al., 2023).

Notre revue systématique de la littérature portant sur les évènements indésirables de la DMT, de l'ayahuasca et de la 5-MeO-DMT, en fonction du contexte d'administration, a permis de recenser un large éventail d'évènements indésirables et de caractériser le profil d'effet indésirables de ces substances. La majorité des EI rapportés, sont de courte durée, survenant lors de la phase aiguë et sont modérés. Toutefois, des EI graves ont été reportés, majoritairement hors du contexte clinique, à l'exception d'un cas, et concernaient principalement l'ayahuasca.

En contexte clinique, la survenue des EI graves et des EI psychiatriques est moins fréquemment observée, mais ce travail n'a pas mis en évidence une diminution de l'anxiété aiguë. L'analyse des facteurs extra-pharmacologiques mentionnés dans les essais cliniques inclus n'a pas permis d'identifier des facteurs clairs limitant l'anxiété. Plusieurs études ont néanmoins montré qu'un *set and setting* favorable, intégrant un sentiment de confiance envers les encadrants, un environnement confortable, une préparation individuelle, contribue à réduire les scores d'expériences difficiles (Haijen et al., 2018; Pontual et al., 2022).

Avec l'essor des essais cliniques et un meilleur report des effets indésirables, il est probable que de nouveaux EI soient identifiées ou que leur fréquence augmente, y compris des EI graves. Par ailleurs, si l'usage des psychédéliques venait à se développer en dehors des essais cliniques, avec des pratiques plus diversifiées, la fréquence de survenue d'EI pourrait augmenter. La surveillance des EI des psychédéliques demeure essentielle, en particulier en ce qui concerne le risque de développement de troubles psychologiques durables. Afin de limiter les expériences aiguës difficiles et leurs potentielles conséquences durables, il est nécessaire d'approfondir les recherches sur les pratiques cliniques et les aspects contextuels influençant les effets psychotropes aigus.

E. Optimisation du *set & setting*

Nous avons développé et validé, avec une préférence de place, un modèle de *setting* chez la souris, comprenant deux contextes, un agréable et un aversif. Les souris sont exposées à ces contextes deux heures par jour, pendant trois jours, pour une phase d'habituation. Le quatrième jour, elles sont placées dans l'un des deux contextes, pendant 2 heures, correspondant à la durée totale des effets psychotropes aigus de la 5-MeO-DMT. Nos résultats montrent que l'administration de la 5-MeO-DMT dans ces contextes développe des effets différenciés à 24 heures.

Cependant, nous n'avons pas évalué l'état émotionnel des souris lorsqu'elles étaient exposées à ces contextes. Des recherches complémentaires pourraient affiner ce modèle en intégrant des mesures de bien-être ou de stress des animaux pour modéliser les aspects du *set*. Par ailleurs, ce protocole pourrait être appliqué à d'autres substances afin d'explorer la généralisation des effets du *setting* à d'autres psychédéliques. De plus, bien que nous ayons observé des différences d'effets à 24 heures entre les deux *settings*, il serait pertinent d'étudier si ces effets de type antidépresseurs, ou anxiogènes, persistent à plus long terme. Enfin, étant donné que la fenêtre de plasticité semble perdurer après les effets psychotropes aigus, l'étude d'un *setting* post-administration pourrait être envisagé. Cela permettrait de modéliser la phase charnière d'*afterglow*, durant laquelle des techniques d'intégration des expériences psychédéliques sont parfois mises en œuvre, tandis qu'un retour au domicile, dans un environnement stressant, pourrait altérer la trajectoire des effets.

Chez l'humain, les recommandations actuelles portent notamment sur la sécurité des patients (Johnson et al., 2008) ou plus récemment, sur le soutien psychologique et la posture

des encadrants (Kirlić et al., 2025) ainsi que sur la réduction des risques et l'intégration des expériences difficiles (Gorman et al., 2021). En revanche, les aspects environnementaux tels que l'utilisation de la musique ou la décoration de l'espace sont peu valorisés. Si les recommandations actuelles visent avant tout à réduire les effets indésirables et à assurer un cadre sécurisé, elles mentionnent peu l'optimisation des effets thérapeutiques. Une meilleure connaissance de l'influence du set and *setting* pourrait réduire les EI, tels que l'anxiété, mais pourrait également maximiser les effets antidépresseurs des psychédéliques. Certaines études ont mis en évidence le rôle de la musique dans la modulation des effets psychotropes aigus, ainsi que dans la persistance des effets antidépresseurs (Barrett et al., 2017; Kaelen et al., 2015, 2018). Cependant, l'utilisation clinique de la musicothérapie associée aux psychédéliques reste encore peu étudiée. D'autres interventions non pharmacologiques, telles que la méditation (Smigielski et al., 2019), la sophrologie, l'aromathérapie, et diverses approches psychothérapeutiques pourraient participer à la modulation des effets aigus et durables des psychédéliques.

Plus globalement, il pourrait être pertinent d'exploiter la fenêtre de plasticité induite par les psychédéliques, en mettant en place, avant et après l'expérience aiguë, des stratégies extra-pharmacologiques pouvant impacter la santé mentale de manière favorable, telles qu'une alimentation équilibrée et une activité physique. Les changements d'habitudes entourant l'expérience psychédélique pourraient influencer l'expérience aiguë, mais aussi faciliter, grâce à la plasticité cérébrale accrue, l'adoption durable de nouveaux comportements.

Toutefois, la diversité des pratiques et des contextes d'administration soulève des questions quant à la variabilité des réponses cliniques observées. L'hétérogénéité des protocoles d'encadrement pourrait influencer l'efficacité thérapeutique mais aussi la survenue d'effets indésirables, notamment si le cadre s'avère inapproprié. Ces considérations revêtent une importance déontologique majeure, d'autant plus face à des états psychiques de grande vulnérabilité. Certaines théories suggèrent que les états psychédéliques peuvent être qualifiés d'états mentaux pivots, caractérisés par une plasticité accrue favorisant l'adaptation à l'environnement et la reconfiguration de circuits neuronaux défaillants (Brouwer & Carhart-Harris, 2021). Cet état mental pivot pourrait être mis à profit pour renforcer des effets thérapeutiques durables, mais aussi, potentiellement conduire à des modifications délétères si le contexte n'est pas optimal.

IV. Bibliographie

- Adams, J., Mrug, S., & Knight, D. C. (2018). Characteristics of child physical and sexual abuse as predictors of psychopathology. *Child Abuse & Neglect*, 86, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.09.019>
- Adams, L. M., & Geyer, M. A. (1985). Effects of DOM and DMT in a proposed animal model of hallucinogenic activity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 9(2), 121-132. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(85\)90074-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(85)90074-0)
- Aday, J. S., Davis, A. K., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., & Davoli, C. C. (2021). Predicting Reactions to Psychedelic Drugs : A Systematic Review of States and Traits Related to Acute Drug Effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 424-435. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.1c00014>
- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (1997). Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 36(4-5), 589-599. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(97\)00051-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(97)00051-8)
- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (1999). Serotonin, via 5-HT_{2A} receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Research*, 825(1), 161-171. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01224-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01224-X)
- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(2), 155-166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Agurell, S., Holmstedt, B., & Lindgren, J. E. (1969). Metabolism of 5-methoxy-N,N dimethyltryptamine-14 C in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 18(10), 2771-2781. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(69\)90185-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(69)90185-3)
- Aicher, H. D., & Gasser, P. (2024). Treatment Recommendations for Psychedelic-assisted Therapy. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy*. <https://sanp.swisshealthweb.ch/en/article/doi/sanp.2024.1488043038/>
- Albert, B., & Kopenawa, D. (2013). *La chute du ciel : Paroles d'un chaman Yanomami*. Place des éditeurs.
- Albert Most. (1983). *Bufo Alvarius : The Psychedelic Toad of the Sonora Desert*. http://archive.org/details/bufoalvariusbooklet_202006
- Aleksandrova, L. R., & Phillips, A. G. (2021). Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(11), 929-942. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.08.003>
- American Psychiatric Association, Crocq, M.-A., Boehrer, A. E., & Guelfi, J.-D. (2023). *DSM-5-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé*. Elsevier Masson. <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-tr-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-texte-revisé-9782294781353.html>
- Anderson, B. T., Danforth, A., Daroff, P. R., Stauffer, C., Ekman, E., Agin-Liebes, G., Trope, A., Boden, M. T., Dilley, P. J., Mitchell, J., & Woolley, J. (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *eClinicalMedicine*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100538>
- Barker, S. A., McIlhenny, E. H., & Strassman, R. (2012). A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans : 1955-2010. *Drug Testing and Analysis*, 4(7-8), 617-635. <https://doi.org/10.1002/dta.422>
- Barker, S. A., Monti, J. A., & Christian, S. T. (1980). Metabolism of the hallucinogen N,N-dimethyltryptamine in rat brain homogenates. *Biochemical Pharmacology*, 29(7), 1049-1057. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(80\)90169-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(80)90169-0)
- Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). The Challenging Experience Questionnaire : Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1279-1295. <https://doi.org/10.1177/0269881116678781>
- Barrett, F. S., Robbins, H., Smooke, D., Brown, J. L., & Griffiths, R. R. (2017). Qualitative and Quantitative Features of Music Reported to Support Peak Mystical Experiences during Psychedelic Therapy Sessions. *Frontiers in Psychology*, 8, 1238. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01238>
- Barsuglia, J., Davis, A. K., Palmer, R., Lancelotta, R., Windham-Herman, A.-M., Peterson, K., Polanco, M., Grant, R., & Griffiths, R. R. (2018). Intensity of Mystical Experiences Occasioned by 5-MeO-DMT and Comparison With a Prior Psilocybin Study. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02459>

- Becker, A. M., Klaiber, A., Holze, F., Istampoulouoglou, I., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2023). Ketanserin Reverses the Acute Response to LSD in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Participants. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(2), 97-106. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac075>
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology*, 182(1), 54-57. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0062-z>
- Blair, J. B., Kurrasch-Orbaugh, D., Marona-Lewicka, D., Cumbay, M. G., Watts, V. J., Barker, E. L., & Nichols, D. E. (2000). Effect of Ring Fluorination on the Pharmacology of Hallucinogenic Tryptamines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(24), 4701-4710. <https://doi.org/10.1021/jm000339w>
- Borkel, L. F., Rojas-Hernández, J., Henríquez-Hernández, L. A., Santana Del Pino, Á., & Quintana-Hernández, D. J. (2024). Set and setting predict psychopathology, wellbeing and meaningfulness of psychedelic experiences : A correlational study. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 17(2), 165-176. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2295997>
- Breeksema, J. J., Kuin, B. W., Kamphuis, J., van den Brink, W., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2022). Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA : A mixed-methods systematic review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(10), 1100-1117. <https://doi.org/10.1177/02698811221116926>
- Brouwer, A., & Carhart-Harris, R. L. (2021). Pivotal mental states. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 319-352. <https://doi.org/10.1177/0269881120959637>
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels : Implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169-1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress : A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846-856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>
- Burnet, P. W. J., Eastwood, S. L., Lacey, K., & Harrison, P. J. (1995). The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain. *Brain Research*, 676(1), 157-168. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00104-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00104-X)
- Butler, J. J., Ricci, D., Aman, C., Beyeler, A., & De Deurwaerdère, P. (2024). Classical psychedelics' action on brain monoaminergic systems. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 176, 106669. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2024.106669>
- Bymaster, F. P., Dreshfield-Ahmad, L. J., Threlkeld, P. G., Shaw, J. L., Thompson, L., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., & Wong, D. T. (2001). Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters in vitro and in vivo, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 871-880. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00298-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00298-6)
- Calder, A. E., & Hasler, G. (2023). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 48(1), 104-112. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01389-z>
- Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O., & Olson, D. E. (2019). Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(7), 3261-3270. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00692>
- Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E., & Olson, D. E. (2018). Effects of N,N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(7), 1582-1590. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00134>
- Cameron, L. P., Patel, S. D., Vargas, M. V., Barragan, E. V., Saeger, H. N., Warren, H. T., Chow, W. L., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2023). 5-HT_{2A}Rs Mediate Therapeutic Behavioral Effects of Psychedelic Tryptamines. *ACS Chemical Neuroscience*, 14(3), 351-358. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00718>
- Cameron, L. P., Tombari, R. J., Lu, J., Pell, A. J., Hurley, Z. Q., Ehinger, Y., Vargas, M. V., McCarroll, M. N., Taylor, J. C., Myers-Turnbull, D., Liu, T., Yaghoobi, B., Laskowski, L. J., Anderson, E. I., Zhang, G., Viswanathan, J., Brown, B. M., Tjia, M., Dunlap, L. E., ... Olson, D. E. (2021). A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*, 589(7842), 474-479. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-3008-z>

- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression : A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598-607. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>
- Capuzzi, E., Caldiroli, A., Capellazzi, M., Tagliabue, I., Marcatili, M., Colmegna, F., Clerici, M., Buoli, M., & Dakanalis, A. (2021). Long-Term Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression : A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9338. <https://doi.org/10.3390/ijms22179338>
- Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms : Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1268-1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
- Carbonaro, T. M., Eshleman, A. J., Forster, M. J., Cheng, K., Rice, K. C., & Gatch, M. B. (2015). The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mGlu₂ receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and N,N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology*, 232(1), 275-284. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3658-3>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : An open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain : Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316-344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A., & Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(4), 785-794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>
- Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., Tagliazucchi, E., Schenberg, E. E., Nest, T., Orban, C., Leech, R., Williams, L. T., Williams, T. M., Bolstridge, M., Sessa, B., McGonigle, J., Sereno, M. I., Nichols, D., Hellyer, P. J., ... Nutt, D. J. (2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(17), 4853-4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>
- Carhart-Harris, R., Leech, R., Hellyer, P., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D., & Nutt, D. (2014). The entropic brain : A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1-22.
- Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E., & Fava, G. A. (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs : A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(5), 270-288. <https://doi.org/10.1159/000447034>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression : Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), 386-389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Cassano, P., & Fava, M. (2002). Depression and public health : An overview. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 849-857. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00304-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00304-5)
- Cassels, B. K., & Sáez-Briones, P. (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience : Mescaline. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2448-2458. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00215>
- Chaves, C., dos Santos, R. G., Dursun, S. M., Tusconi, M., Carta, M. G., Brietzke, E., & Hallak, J. E. C. (2024). Why N,N-dimethyltryptamine matters : Unique features and therapeutic potential beyond classical psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1485337>
- Chen, T., Cheng, L., Ma, J., Yuan, J., Pi, C., Xiong, L., Chen, J., Liu, H., Tang, J., Zhong, Y., Zhang, X., Liu, Z., Zuo, Y., Shen, H., Wei, Y., & Zhao, L. (2023). Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants : New perspectives for developing antidepressants. *Pharmacological Research*, 194, 106837. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106837>
- Cheng, Q., Huang, J., Xu, L., Li, Y., Li, H., Shen, Y., Zheng, Q., & Li, L. (2020). Analysis of Time-Course, Dose-Effect, and Influencing Factors of Antidepressants in the Treatment of Acute Adult Patients With Major Depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(2), 76-87.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz062>

- Collishaw, S., Pickles, A., Messer, J., Rutter, M., Shearer, C., & Maughan, B. (2007). Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment : Evidence from a community sample. *Child Abuse & Neglect*, 31(3), 211-229. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2007.02.004>
- COMPASS Pathways. (2023). *A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of COMP360 in Participants With Treatment-resistant Depression* (Clinical trial registration NCT05624268). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05624268](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05624268)
- COMPASS Pathways. (2024). *A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-blind, Controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Administrations of COMP360 in Participants With Treatment-resistant Depression* (Clinical trial registration NCT05711940). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711940](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711940)
- Correia, A. S., Cardoso, A., & Vale, N. (2023). Oxidative Stress in Depression : The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants*, 12(2), 470. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>
- Cott, C., & Rock, A. (2010). Phenomenology of N,N-Dimethyltryptamine Use : A Thematic Analysis. *Journal of Scientific Exploration*, 22(3).
- Coutens, B., Lejards, C., Bouisset, G., Verret, L., Rampon, C., & Guiard, B. P. (2023). Enriched environmental exposure reduces the onset of action of the serotonin norepinephrin reuptake inhibitor venlafaxine through its effect on parvalbumin interneurons plasticity in mice. *Translational Psychiatry*, 13(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02519-x>
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder : Hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 1-32. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Dabire, H., Cherqui, C., Fournier, B., & Schmitt, H. (1987). Comparison of effects of some 5-HT1 agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *European Journal of Pharmacology*, 140(3), 259-266. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90282-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90282-2)
- Dakic, V., Minardi Nascimento, J., Costa Sartore, R., Maciel, R. de M., de Araujo, D. B., Ribeiro, S., Martins-de-Souza, D., & Rehen, S. K. (2017). Short term changes in the proteome of human cerebral organoids induced by 5-MeO-DMT. *Scientific Reports*, 7(1), 12863. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12779-5>
- Davis, A. K., Barsuglia, J. P., Lancelotta, R., Grant, R. M., & Renn, E. (2018). The epidemiology of 5-methoxy- N, N -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use : Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *Journal of Psychopharmacology*, 32(7), 779-792. <https://doi.org/10.1177/0269881118769063>
- Davis, A. K., So, S., Lancelotta, R., Barsuglia, J. P., & Griffiths, R. R. (2019). 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 45(2), 161-169. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1545024>
- de la Fuente Revenga, M., Zhu, B., Guevara, C. A., Naler, L. B., Saunders, J. M., Zhou, Z., Toneatti, R., Sierra, S., Wolstenholme, J. T., Beardsley, P. M., Huntley, G. W., Lu, C., & González-Maeso, J. (2021). Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Reports*, 37(3), 109836. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109836>
- Dean, J. G., Liu, T., Huff, S., Sheler, B., Barker, S. A., Strassman, R. J., Wang, M. M., & Borjigin, J. (2019). Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45812-w>
- de Borhegyi, S. F. (1961). Miniature Mushroom Stones from Guatemala. *American Antiquity*, 26(4), 498-504. <https://doi.org/10.2307/278737>
- Delgado, P. L. (2000). Depression : The case for a monoamine deficiency. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 6, 7-11.
- Direction Générale de la Santé. (2023, octobre). *La prévention en santé mentale*. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/prevention-informations-et-droits/article/la-prevention-en-sante-mentale>
- Donegan, J. J., & Lodge, D. J. (2017). Hippocampal Perineuronal Nets Are Required for the Sustained Antidepressant Effect of Ketamine. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(4), 208

354-358. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw095>

- Dos Santos, R. G., Valle, M., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Rodríguez-Espinosa, J., McIlhenny, E. H., Barker, S. A., Barbanj, M. J., & Riba, J. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: A comparative study with d-amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(6), 717-726. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823607f6>
- Doss, M. K., Madden, M. B., Gaddis, A., Nebel, M. B., Griffiths, R. R., Mathur, B. N., & Barrett, F. S. (2022). Models of psychedelic drug action: Modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain: A Journal of Neurology*, 145(2), 441-456. <https://doi.org/10.1093/brain/awab406>
- Dourron, H. M., Nichols, C. D., Simonsson, O., Bradley, M., Carhart-Harris, R., & Hendricks, P. S. (2023). 5-MeO-DMT: An atypical psychedelic with unique pharmacology, phenomenology & risk? *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06517-1>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Dubus, Z. (2020). Utiliser les psychédéliques pour « guérir » des adolescents homosexuels ? Essai de thérapie de conversion, France, 1960. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 178(6), 650-656. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2020.04.009>
- Dubus, Z. (2023). L'émergence des psychothérapies assistées au LSD (1950-1970). *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 181(1), 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2022.11.002>
- Dupuis, D. (2018). Apprendre à voir l'invisible. Pédagogie visionnaire et socialisation des hallucinations dans un centre chamanique d'Amazonie péruvienne. *Cahiers d'anthropologie sociale*, N° 17(2), 20. <https://doi.org/10.3917/cas.017.0020>
- Dupuis, D., & Veissière, S. (2022). Culture, context, and ethics in the therapeutic use of hallucinogens: Psychedelics as active super-placebos? *Transcultural Psychiatry*, 59(5), 571-578. <https://doi.org/10.1177/13634615221131465>
- Eckernäs, E., Macan-Schönleben, A., Andresen-Bergström, M., Birgersson, S., Hoffmann, K.-J., & Ashton, M. (2023). N, N-dimethyltryptamine forms oxygenated metabolites via CYP2D6—An in vitro investigation. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 53(8-9), 515-522. <https://doi.org/10.1080/00498254.2023.2278488>
- Eisner, B. (1997). Set, setting, and matrix. *Journal of Psychoactive Drugs*, 29(2), 213-216. <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400190>
- Eisner, B. G., & Cohen, S. (1958). Psychotherapy with lysergic acid diethylamide. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 127(6), 528-539. <https://doi.org/10.1097/00005053-195812000-00006>
- El-Seedi, H. R., De Smet, P. A. G. M., Beck, O., Possnert, G., & Bruhn, J. G. (2005). Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of Lophophora from Texas. *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), 238-242. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.022>
- Ermakova, A., Dunbar, F., Rucker, J., & Johnson, M. W. (2022). A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(3), 273-294. <https://doi.org/10.1177/02698811211050543>
- Erne, L., Vogt, S. B., Müller, L., Nuraj, A., Becker, A., Klaiber, A., Zuparic, M., Varghese, N., Eckert, A., Rudin, D., Luethi, D., & Liechti, M. E. (2024). Acute dose-dependent effects and self-guided titration of continuous N,N-dimethyltryptamine infusions in a double-blind placebo-controlled study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology*, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-02041-8>
- European Union. (2023). *Eurobarometer 2023 report: Mental health*. <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/3032>
- Evans, J., Robinson, O. C., Argyri, E. K., Suseelan, S., Murphy-Beiner, A., McAlpine, R., Luke, D., Michelle, K., & Prideaux, E. (2023). Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: A mixed methods study. *PloS One*, 18(10), e0293349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293349>
- Falchi-Carvalho, M., Wießner, I., Silva, S. R. B., O Maia, L., Barros, H., Laborde, S., Arichelle, F., Tullman, S., Silva-Costa, N., Assunção, A., Almeida, R., Pantrigo, É. J., Bolcont, R., Costa-Macedo, J. V., Arcoverde, E., Galvão-Coelho, N., Araujo, D. B., & Palhano-Fontes, F. (2024). Safety and tolerability of inhaled N,N-Dimethyltryptamine (BMND01 candidate): A phase I clinical trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 80, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.12.006>
- Fang, S., Yang, X., & Zhang, W. (2024). Efficacy and acceptability of psilocybin for primary or secondary

- depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1359088>
- Fauvel, B., Kangaslampi, S., Strika-Bruneau, L., Roméo, B., & Piolino, P. (2022). Validation of a French Version of the Mystical Experience Questionnaire with Retrospective Reports of the Most Significant Psychedelic Experience among French Users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 0(0), 1-10. <https://doi.org/10.1080/02791072.2022.2059796>
- Fornal, C. A., Litto, W. J., Metzler, C. W., Marrosu, F., Tada, K., & Jacobs, B. L. (1994). Single-unit responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} agonist and antagonist drug administration in behaving cats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270(3), 1345-1358.
- Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *The Annals of Pharmacotherapy*, 47(10), 1330-1341. <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>
- Galvão-Coelho, N. L., de Menezes Galvão, A. C., de Almeida, R. N., Palhano-Fontes, F., Campos Braga, I., Lobão Soares, B., Maia-de-Oliveira, J. P., Perkins, D., Sarris, J., & de Araujo, D. B. (2020). Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 269881120936486. <https://doi.org/10.1177/0269881120936486>
- Gattuso, J. J., Perkins, D., Ruffell, S., Lawrence, A. J., Hoyer, D., Jacobson, L. H., Timmermann, C., Castle, D., Rossell, S. L., Downey, L. A., Pagni, B. A., Galvão-Coelho, N. L., Nutt, D., & Sarris, J. (2023). Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 155-188. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
- Geyer, M. A. (2024). A Brief Historical Overview of Psychedelic Research. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(5), 464-471. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.11.003>
- Geyer, M. A., & Light, R. K. (1979). LSD-induced alterations of investigatory responding in rats. *Psychopharmacology*, 65(1), 41-47. <https://doi.org/10.1007/BF00491976>
- Geyer, M. A., Light, R. K., Rose, G. J., Petersen, L. R., Horwitt, D. D., Adams, L. M., & Hawkins, R. L. (1979). A characteristic effect of hallucinogens on investigatory responding in rats. *Psychopharmacology*, 65(1), 35-40. <https://doi.org/10.1007/BF00491975>
- Gillman, P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 151(6), 737-748. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>
- Giove, R. (2022). *The Ayahuasca ritual: Peruvian national cultural heritage and its possible integration into the primary health system*.
- Glatfelter, G. C., Clark, A. A., Cavalco, N. G., Landavazo, A., Partilla, J. S., Naeem, M., Golen, J. A., Chadeayne, A. R., Manke, D. R., Blough, B. E., McCorvy, J. D., & Baumann, M. H. (2024). Serotonin 1A Receptors Modulate Serotonin 2A Receptor-Mediated Behavioral Effects of 5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine Analogs in Mice. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(24), 4458-4477. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.4c00513>
- Glatfelter, G. C., Naeem, M., Pham, D. N. K., Golen, J. A., Chadeayne, A. R., Manke, D. R., & Baumann, M. H. (2023). Receptor Binding Profiles for Tryptamine Psychedelics and Effects of 4-Propionoxy-N,N-dimethyltryptamine in Mice. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 6(4), 567-577. <https://doi.org/10.1021/acspsci.2c00222>
- Glennon, R. A., Titeler, M., & McKenney, J. D. (1984). Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences*, 35(25), 2505-2511. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90436-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90436-3)
- Glynos, N. G., Carter, L., Lee, S. J., Kim, Y., Kennedy, R. T., Mashour, G. A., Wang, M. M., & Borjigin, J. (2023). Indolethylamine N-methyltransferase (INMT) is not essential for endogenous tryptamine-dependent methylation activity in rats. *Scientific Reports*, 13(1), 280. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27538-y>
- Glynos, N. G., Huels, E. R., Nelson, A., Kim, Y., Kennedy, R. T., Mashour, G. A., & Pal, D. (2024). Neurochemical and Neurophysiological Effects of Intravenous Administration of N,N-dimethyltryptamine in Rats. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2024.04.19.589047. <https://doi.org/10.1101/2024.04.19.589047>
- González-Maesó, J., Weisstaub, N. V., Zhou, M., Chan, P., Ivic, L., Ang, R., Lira, A., Bradley-Moore, M., Ge, Y., Zhou, Q., Sealfon, S. C., & Gingrich, J. A. (2007). Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*, 53(3), 439-452. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008>

- Good, M., Joel, Z., Benway, T., Routledge, C., Timmermann, C., Erritzoe, D., Weaver, R., Allen, G., Hughes, C., Topping, H., Bowman, A., & James, E. (2023). Pharmacokinetics of N,N-dimethyltryptamine in Humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 48(3), 311-327. <https://doi.org/10.1007/s13318-023-00822-y>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Carhart-Harris, R., Chai-Rees, J., Croal, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Kirlic, N., Licht, R. W., Marwood, L., Meyer, T. D., Mistry, S., Nowakowska, A., Páleníček, T., ... Malievskaia, E. (2025). The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 372, 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.12.061>
- Goodwin, G. M., Malievskaia, E., Fonzo, G. A., & Nemeroff, C. B. (2024). Must Psilocybin Always « Assist Psychotherapy »? *The American Journal of Psychiatry*, 181(1), 20-25. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20221043>
- Gorman, I., Nielson, E. M., Molinar, A., Cassidy, K., & Sabbagh, J. (2021). Psychedelic Harm Reduction and Integration : A Transtheoretical Model for Clinical Practice. *Frontiers in Psychology*, 12, 645246. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.645246>
- Greń, J., Tylš, F., Lasocik, M., & Kiraly, C. (2023). Back from the rabbit hole. Theoretical considerations and practical guidelines on psychedelic integration for mental health specialists. *Frontiers in Psychology*, 14, 1054692. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1054692>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer : A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Gudelsky, G. A., Koenig, J. I., & Meltzer, H. Y. (1986). Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat. Evidence for opposing roles of 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*, 25(12), 1307-1313. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(86\)90101-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(86)90101-2)
- Guimarães, F. S., Del Bel, E. A., Padovan, C. M., Netto, S. M., & de Almeida, R. T. (1993). Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behavioural Brain Research*, 58(1), 133-139. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90098-B](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90098-B)
- Haijen, E. C. H. M., Kaelen, M., Roseman, L., Timmermann, C., Kettner, H., Russ, S., Nutt, D., Daws, R. E., Hampshire, A. D. G., Lorenz, R., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Predicting Responses to Psychedelics : A Prospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00897>
- Halberstadt, A. L., Chatha, M., Klein, A. K., Wallach, J., & Brandt, S. D. (2020). Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. *Neuropharmacology*, 167, 107933. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107933>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2011). Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*, 61(3), 364-381. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.017>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2013). Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice : Detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology*, 227(4), 727-739. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3006-z>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2018). Effect of Hallucinogens on Unconditioned Behavior. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 159-199. https://doi.org/10.1007/7854_2016_466
- Halberstadt, A. L., Koedood, L., Powell, S. B., & Geyer, M. A. (2011). Differential contributions of serotonin receptors to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens in mice. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1548-1561. <https://doi.org/10.1177/0269881110388326>
- Halberstadt, A. L., Nichols, D. E., & Geyer, M. A. (2012). Behavioral effects of $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeutero-5-MeO-DMT in rats : Comparison with 5-MeO-DMT administered in combination with a monoamine oxidase inhibitor. *Psychopharmacology*, 221(4), 709-718. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2616-6>

- Halman, A., Conyers, R., Moore, C., Khatri, D., Sarris, J., & Perkins, D. (2025). Harnessing Pharmacogenomics in Clinical Research on Psychedelic-Assisted Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 117(1), 106-115. <https://doi.org/10.1002/cpt.3459>
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines : A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452-2459. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
- Hartogsohn, I. (2017). Constructing drug effects : A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*, 3, 2050324516683325. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>
- Hasler, G. (2010). pathophysiology of depression : Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, 9(3), 155-161.
- Haute Autorité de Santé. (2017, octobre). *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : Prise en charge en premier recours*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
- Haute Autorité de Santé. (2020, juin 24). *SPRAVATO (eskétamine) Avis de la CT du 24 juin 2020*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine
- Hawton, K., Casañas I Comabella, C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression : A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 147(1-3), 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004>
- Heidenreich, B. A., & Rebec, G. V. (1989). Serotonergic dorsal raphe neurons : Changes in spontaneous neuronal activity and responsiveness to 5-MeODMT following long-term amphetamine administration. *Neuroscience Letters*, 103(1), 81-86. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90489-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90489-8)
- Heim, R., & Wasson, G. (1958). Les champignons hallucinogènes du Mexique—Etudes ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. *Archives du Muséum national d'Histoire naturelle*, 7ème série, 6(1), 1-445.
- Hesselgrave, N., Troppoli, T. A., Wulff, A. B., Cole, A. B., & Thompson, S. M. (2021). Harnessing psilocybin : Antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(17), e2022489118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2022489118>
- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs : From monoamines to glutamate. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 23(1), 1-21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
- Hinkle, J. T., Graziosi, M., Nayak, S. M., & Yaden, D. B. (2024). Adverse Events in Studies of Classic Psychedelics : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, 81(12), 1225-1235. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2546>
- Hofmann, A. (2003). *LSD mon enfant terrible*. L'Esprit Frappeur.
- Holze, F., Ley, L., Müller, F., Becker, A. M., Straumann, I., Vizeli, P., Kuehne, S. S., Roder, M. A., Duthaler, U., Kolaczynska, K. E., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2022). Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 47(6), 1180-1187. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01297-2>
- Holze, F., Singh, N., Liechti, M. E., & D'Souza, D. C. (2024). Serotonergic Psychedelics : A Comparative Review of Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Binding Profile. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(5), 472-489. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.01.007>
- Hoshino, T., & Shimodaira, K. (1936). Über die synthese des bufotenin-methyl-äthers (5-methoxy-n-dimethyl-tryptamin) und bufotenins (synthesen in der indol-gruppe. Xv). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 11(3), 221-224. <https://doi.org/10.1246/bcsj.11.221>
- Hovmand, O. R., Poulsen, E. D., & Arnfred, S. (2024). Assessment of the acute subjective psychedelic experience : A review of patient-reported outcome measures in clinical research on classical psychedelics. *Journal of Psychopharmacology*, 38(1), 19-32. <https://doi.org/10.1177/02698811231200019>
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6 : A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 171-186. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
- Inserm. (2019, décembre 6). *Dépression · Inserm, La science pour la santé*. Inserm.

<https://www.inserm.fr/dossier/depression/>

- Iob, E., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2020). Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation : The role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Molecular Psychiatry*, 25(5), 1130-1140. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0501-6>
- Jakab, R. L., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex : Possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(2), 735-740. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.735>
- Jefferson, S. J., Gregg, I., Dibbs, M., Liao, C., Wu, H., Davoudian, P. A., Woodburn, S. C., Wehrle, P. H., Sprouse, J. S., Sherwood, A. M., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2023). 5-MeO-DMT modifies innate behaviors and promotes structural neural plasticity in mice. *Neuropsychopharmacology*, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01572-w>
- Jiang, X.-L., Shen, H.-W., & Yu, A.-M. (2015). Potentiation of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine-induced hyperthermia by harmaline and the involvement of activation of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Neuropharmacology*, 89, 342-351. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.10.013>
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human Hallucinogen Research : Guidelines for Safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 603-620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Kadriu, B., Musazzi, L., Henter, I. D., Graves, M., Popoli, M., & Zarate, C. A. (2019). Glutamatergic Neurotransmission : Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 119-135. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy094>
- Kaelen, M., Barrett, F. S., Roseman, L., Lorenz, R., Family, N., Bolstridge, M., Curran, H. V., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology*, 232(19), 3607-3614. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4014-y>
- Kaelen, M., Giribaldi, B., Raine, J., Evans, L., Timmerman, C., Rodriguez, N., Roseman, L., Feilding, A., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2018). The hidden therapist : Evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology*, 235(2), 505-519. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4820-5>
- Kaelen, M., Roseman, L., Kahan, J., Santos-Ribeiro, A., Orban, C., Lorenz, R., Barrett, F. S., Bolstridge, M., Williams, T., Williams, L., Wall, M. B., Feilding, A., Muthukumaraswamy, S., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. (2016). LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 26(7), 1099-1109. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.018>
- Kasckow, J. W., Baker, D., & Geraciotti, T. D. (2001). Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22(5), 845-851. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00399-0](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00399-0)
- Keiser, M. J., Setola, V., Irwin, J. J., Laggner, C., Abbas, A. I., Hufeisen, S. J., Jensen, N. H., Kuijter, M. B., Matos, R. C., Tran, T. B., Whaley, R., Glennon, R. A., Hert, J., Thomas, K. L. H., Edwards, D. D., Shoichet, B. K., & Roth, B. L. (2009). Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*, 462(7270), 175-181. <https://doi.org/10.1038/nature08506>
- Kim, J., Kim, T.-E., Lee, S.-H., & Koo, J. W. (2023). The Role of Glutamate Underlying Treatment-resistant Depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(3), 429-446. <https://doi.org/10.9758/cpn.22.1034>
- Kirlić, N., Lennard-Jones, M., Atli, M., Malievskaia, E., Modlin, N. L., Peck, S. K., Gaillard, A., Goodwin, G. M., & Koelpin, D. (2025). Compass Psychological Support Model for COMP360 Psilocybin Treatment of Serious Mental Health Conditions. *The American Journal of Psychiatry*, 182(1), 126-132. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230884>
- Krebs-Thomson, K., Ruiz, E. M., Masten, V., Buell, M., & Geyer, M. A. (2006). The roles of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the effects of 5-MeO-DMT on locomotor activity and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology*, 189(3), 319-329. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0566-1>
- Labate, B., & Jungaberle, H. (2011). *The Internationalization of Ayahuasca*.
- Lai, A., Tin-Wa, M., Mika, E. S., Persinos, G. J., & Farnsworth, N. R. (1973). Phytochemical Investigation of *Virola peruviana*, A New Hallucinogenic Plant. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(9), 1561-1563. <https://doi.org/10.1002/jps.2600620945>

- Lawrence, D. W., Carhart-Harris, R., Griffiths, R., & Timmermann, C. (2022). Phenomenology and content of the inhaled N, N-dimethyltryptamine (N, N-DMT) experience. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11999-8>
- Leary, T., Metzner, R., & Alpert, R. (1964). *The Psychedelic Experience : A Manual Based on the Tibetan Book of the Dead*. University Books.
- Léon, C., du Roscoät, E., & Beck, F. (2023). Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : Résultats du Baromètre santé 2021 / Prevalence of depressive episodes in France among 18-85 year-olds : Results from the 2021 Health Barometer survey. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n°. 2, 28-40.
- Lepow, L., Morishita, H., & Yehuda, R. (2023). Critical Period Plasticity as a Framework for Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 21(3), 329-336. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.23021012>
- Lewin, L. (1967). *Phantastica : Drogues psychédéliques*. Editions Dimeo.
- Ley, L., Holze, F., Arikci, D., Becker, A. M., Straumann, I., Klaiber, A., Coviello, F., Dierbach, S., Thomann, J., Duthaler, U., Luethi, D., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2023). Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology*, 48(11), 1659-1667. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01607-2>
- Li, Q. S., Morrison, R. L., Turecki, G., & Drevets, W. C. (2022). Meta-analysis of epigenome-wide association studies of major depressive disorder. *Scientific Reports*, 12(1), 18361. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22744-6>
- Liao, C., Dua, A. N., Wojtasiewicz, C., Liston, C., & Kwan, A. C. (2024). Structural neural plasticity evoked by rapid-acting antidepressant interventions. *Nature Reviews. Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00876-0>
- Liechti, M. E. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2114-2127. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.86>
- Lima da Cruz, R. V., Moulin, T. C., Petiz, L. L., & Leão, R. N. (2019). Corrigendum : A Single Dose of 5-MeO-DMT Stimulates Cell Proliferation, Neuronal Survivability, Morphological and Functional Changes in Adult Mice Ventral Dentate Gyrus. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 79. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00079>
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017 : Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, 126, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The Role of Neural Plasticity in Depression : From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*, 2017, 6871089. <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>
- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission : The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563-1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- Low, Z. X. B., Ng, W. S., Lim, E. S. Y., Goh, B. H., & Kumari, Y. (2024). The immunomodulatory effects of classical psychedelics : A systematic review of preclinical studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 111139. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111139>
- Luethi, D., Kolaczynska, K. E., Vogt, S. B., Ley, L., Erne, L., Liechti, M. E., & Duthaler, U. (2022). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the bioanalysis of N,N-dimethyltryptamine (DMT) and its metabolites DMT-N-oxide and indole-3-acetic acid in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 1213, 123534. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123534>
- 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 Reports*, 23(11), 3170-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Machado-Vieira, R., Salvatore, G., Luckenbaugh, D. A., Manji, H. K., & Zarate, C. A. (2008). Rapid Onset of Antidepressant Action : A New Paradigm in the Research and Treatment of Major Depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(6), 946-958.
- Maclean, K. A., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2012). Factor Analysis of the

- Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *Journal for the Scientific Study of Religion*, 51(4), 721-737. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2012.01685.x>
- Madsen, M. K., Fisher, P. M., Burmester, D., Dyssegaard, A., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Johansen, S. S., Lehel, S., Linnet, K., Svarer, C., Erritzoe, D., Ozenne, B., & Knudsen, G. M. (2019). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1328-1334. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9>
- Mason, N. L., Kuypers, K. P. C., Müller, F., Reckweg, J., Tse, D. H. Y., Toennes, S. W., Hutten, N. R. P. W., Jansen, J. F. A., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2020). Me, myself, bye: Regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology*, 45(12), 2003-2011. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>
- McCall, R. B. (1982). Neurophysiological effects of hallucinogens on serotonergic neuronal systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 6(4), 509-514. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(82\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0149-7634(82)90033-1)
- McCauley, J., Kern, D. E., Kolodner, K., Dill, L., Schroeder, A. F., DeChant, H. K., Ryden, J., Derogatis, L. R., & Bass, E. B. (1997). Clinical Characteristics of Women With a History of Childhood Abuse: Unhealed Wounds. *JAMA*, 277(17), 1362-1368. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540410040028>
- McKenna, D. J., Towers, G. H., & Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, 10(2), 195-223. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)
- Meikle, S., Carter, O., & Bedi, G. (2024). Psychedelic-assisted psychotherapy, patient vulnerability and abuses of power. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 58(2), 104-106. <https://doi.org/10.1177/00048674231200164>
- Metaxa, A.-M., & Clarke, M. (2024). Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 385, e078084. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078084>
- Meyer, M., & Slot, J. (2023). The evolution and ecology of psilocybin in nature. *Fungal Genetics and Biology: FG & B*, 167, 103812. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2023.103812>
- Michael, P., Luke, D., & Robinson, O. (2021). An Encounter With the Other: A Thematic and Content Analysis of DMT Experiences From a Naturalistic Field Study. *Frontiers in Psychology*, 12, 720717. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.720717>
- Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., & Tirone, F. (2018). Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*, 143, 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.002>
- Miller, M. J., Albarracin-Jordan, J., Moore, C., & Capriles, J. M. (2019). Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(23), 11207-11212. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>
- Moliner, R., Giry, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1032-1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3243-3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Morales-Garcia, J. A., Calleja-Conde, J., Lopez-Moreno, J. A., Alonso-Gil, S., Sanz-SanCristobal, M., Riba, J., & Perez-Castillo, A. (2020). N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational Psychiatry*, 10(1), 331. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01011-0>
- Moreau, J.-J. (1804-1884) A. du texte. (1845). *Du hachisch et de l'aliénation mentale: Études psychologiques / par J. Moreau (de Tours),...* <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k768978>
- Müller, F., Lenz, C., Dolder, P., Lang, U., Schmidt, A., Liechti, M., & Borgwardt, S. (2017). Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(6), 648-657. <https://doi.org/10.1111/acps.12818>

- Muschamp, J. W., Regina, M. J., Hull, E. M., Winter, J. C., & Rabin, R. A. (2004). Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Research*, 1023(1), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.044>
- Nardai, S., László, M., Szabó, A., Alpár, A., Hanics, J., Zahola, P., Merkely, B., Frecska, E., & Nagy, Z. (2020). N,N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Experimental Neurology*, 327, 113245. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113245>
- Nardou, R., Sawyer, E., Song, Y. J., Wilkinson, M., Padovan-Hernandez, Y., de Deus, J. L., Wright, N., Lama, C., Faltin, S., Goff, L. A., Stein-O'Brien, G. L., & Dölen, G. (2023). Psychedelics reopen the social reward learning critical period. *Nature*, 618(7966), Article 7966. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06204-3>
- Neitzke-Spruill, L., & Glasser, C. (2018). A Gratuitous Grace : The Influence of Religious Set and Intent on the Psychedelic Experience. *Journal of Psychoactive Drugs*, 50(4), 314-321. <https://doi.org/10.1080/02791072.2018.1494869>
- Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., & Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4680), 1342-1344. <https://doi.org/10.1126/science.6334362>
- Nemes, B., Pető, K., Németh, N., Mester, A., Magyar, Z., Ghanem, S., Sógor, V., Tanczos, B., Deák, Á., Kállay, M., Bidiga, L., & Frecska, E. (2019). N,N-dimethyltryptamine Prevents Renal Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. *Transplantation Proceedings*, 51(4), 1268-1275. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.005>
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1), 13-25. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Netto, S. M., & Guimarães, F. S. (1996). Role of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on elevated plus maze exploration after a single restraint experience. *Behavioural Brain Research*, 77(1-2), 215-218. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00211-1](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00211-1)
- Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal of Neuroscience*, 15(11), 7539-7547. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995>
- Nichols, D. E. (2012). Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 1(5), 559-579. <https://doi.org/10.1002/wmts.42>
- Nichols, D. E. (2020). Psilocybin : From ancient magic to modern medicine. *The Journal of Antibiotics*, 73(10), 679-686. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>
- Nichols, D. E., & Walter, H. (2021). The History of Psychedelics in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(4), 151-166. <https://doi.org/10.1055/a-1310-3990>
- Nour, M. M., Evans, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. L. (2016). Ego-Dissolution and Psychedelics : Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00269>
- Olson, D. E. (2018). Psychoplastogens : A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518800508. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
- Olson, J. A., Suissa-Rochelleau, L., Lifshitz, M., Raz, A., & Veissière, S. P. L. (2020). Tripping on nothing : Placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology*, 237(5), 1371-1382. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05464-5>
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression : A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*, 49(12), 1958-1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
- Ott, J. (2001). Pharmepéna-Psychonautics : Human Intranasal, Sublingual and Oral Pharmacology of 5-Methoxy-N, N-Dimethyl-Tryptamine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 33(4), 403-407. <https://doi.org/10.1080/02791072.2001.10399925>
- Pachter, I. J., ZACHARIAS, D. E., & RIBEIRO, O. (1959). Indole Alkaloids of *Acer saccharinum* (the Silver Maple), *Dictyoloma incanescens*, *Piptadenia colubrina*, and *Mimosa hostilis*. *The Journal of Organic Chemistry*, 24(9), 1285-1287. <https://doi.org/10.1021/jo01091a032>

- Parker, K. J., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior*, 43(1), 60-66. [https://doi.org/10.1016/s0018-506x\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00016-8)
- Perez, N., Langlest, F., Mallet, L., De Pieri, M., Sentissi, O., Thorens, G., Seragnoli, F., Zullino, D., Kirschner, M., Kaiser, S., Solmi, M., & Sabé, M. (2023). Psilocybin-assisted therapy for depression : A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 76, 61-76. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.011>
- Perkins, D., Schubert, V., Simonová, H., Tófoli, L. F., Bouso, J. C., Horák, M., Galvão-Coelho, N. L., & Sarris, J. (2021). Influence of Context and Setting on the Mental Health and Wellbeing Outcomes of Ayahuasca Drinkers : Results of a Large International Survey. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 623979. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623979>
- Peto, K., Nemeth, N., Mester, A., Magyar, Z., Ghanem, S., Somogyi, V., Tanczos, B., Deak, A., Bidiga, L., Frecska, E., & Nemes, B. (2018). Hemorheological and metabolic consequences of renal ischemia-reperfusion and their modulation by N,N-dimethyl-tryptamine on a rat model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 70(1), 107-117. <https://doi.org/10.3233/CH-170361>
- Phelps, J. (2017). Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 450-487. <https://doi.org/10.1177/0022167817711304>
- Pic-Taylor, A., da Motta, L. G., de Moraes, J. A., Junior, W. M., Santos, A. de F. A., Campos, L. A., Mortari, M. R., von Zuben, M. V., & Caldas, E. D. (2015). Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (Banisteriopsis caapi and Psychotria viridis) in female Wistar rat. *Behavioural Processes*, 118, 102-110. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2015.05.004>
- Pochettino, M. L., Cortella, A. R., & Ruiz, M. (1999). Hallucinogenic snuff from Northwestern Argentina : Microscopical identification of anadenanthera colubrina var. cebil (fabaceae) in powdered archaeological material. *Economic Botany*, 53(2), 127-132. <https://doi.org/10.1007/BF02866491>
- Pontual, A. A. de D., Tófoli, L. F., Corradi-Webster, C. M., van Oorsouw, K., Delgado, A. R. O., & Ramaekers, J. G. (2022). The influence of ceremonial settings on mystical and challenging experiences occasioned by ayahuasca : A survey among ritualistic and religious ayahuasca users. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.857372>
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2018). Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 221-256. https://doi.org/10.1007/7854_2016_459
- Pronovost-Morgan, C., Hartogsohn, I., & Ramaekers, J. G. (2023). Harnessing placebo : Lessons from psychedelic science. *Journal of Psychopharmacology*, 37(9), 866-875. <https://doi.org/10.1177/02698811231182602>
- Protti, M., Mandrioli, R., Marasca, C., Cavalli, A., Serretti, A., & Mercolini, L. (2020). New-generation, non-SSRI antidepressants : Drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRI, MASSAs, NDRI, and others. *Medicinal Research Reviews*, 40(5), 1794-1832. <https://doi.org/10.1002/med.21671>
- Psarraki, E. E., Kokka, I., Bacopoulou, F., Chrousos, G. P., Artemiadis, A., & Darviri, C. (2021). Is there a relation between major depression and hair cortisol? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 124, 105098. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105098>
- Puigseslloses, P., Nadal-Gratacós, N., Ketsela, G., Weiss, N., Berzosa, X., Estrada-Tejedor, R., Islam, M. N., Holy, M., Niello, M., Pubill, D., Camarasa, J., Escubedo, E., Sitte, H. H., & López-Arnau, R. (2024). Structure-activity relationships of serotonergic 5-MeO-DMT derivatives : Insights into psychoactive and thermoregulatory properties. *Molecular Psychiatry*, 29(8), 2346-2358. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02506-8>
- Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Sloshower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder : A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(9), 843-853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>
- Ramaekers, J. G., Reckweg, J. T., & Mason, N. L. (2025). Benefits and Challenges of Ultra-Fast, Short-Acting Psychedelics in the Treatment of Depression. *American Journal of Psychiatry*, 182(1), 33-46. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230890>

- Rao, U., Chen, L.-A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological Psychiatry*, 67(4), 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.017>
- Ray, T. S. (2010). Psychedelics and the Human Receptorome. *PLoS ONE*, 5(2), e9019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009019>
- Reckweg, J., Mason, N. L., van Leeuwen, C., Toennes, S. W., Terwey, T. H., & Ramaekers, J. G. (2021a). A Phase 1, Dose-Ranging Study to Assess Safety and Psychoactive Effects of a Vaporized 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine Formulation (GH001) in Healthy Volunteers. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 760671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760671>
- Reckweg, J., Mason, N. L., van Leeuwen, C., Toennes, S. W., Terwey, T. H., & Ramaekers, J. G. (2021b). A Phase 1, Dose-Ranging Study to Assess Safety and Psychoactive Effects of a Vaporized 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine Formulation (GH001) in Healthy Volunteers. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 760671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760671>
- Reckweg, J., Uthaug, M., Szabo, A., Davis, A., Lancelotta, R., Mason, N., & Ramaekers, J. (2022). Lie and potential therapeutic applications of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT). *Journal of Neurochemistry*, 162. <https://doi.org/10.1111/jnc.15587>
- Reckweg, J., van Leeuwen, C. J., Henquet, C., van Amelsvoort, T., Theunissen, E. L., Mason, N. L., Paci, R., Terwey, T. H., & Ramaekers, J. G. (2023). A phase 1/2 trial to assess safety and efficacy of a vaporized 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine formulation (GH001) in patients with treatment-resistant depression. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2023.1133414>
- Repke, C. M. T., David B. (2014). *Anadenanthera : Visionary Plant of Ancient South America*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315864594>
- Riba, J., McIlhenny, E. H., Bouso, J. C., & Barker, S. A. (2015). Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration : A comparative study. *Drug Testing and Analysis*, 7(5), 401-406. <https://doi.org/10.1002/dta.1685>
- Rickli, A., Luethi, D., Reinisch, J., Buchy, D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2015). Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology*, 99, 546-553. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.034>
- Rickli, A., Moning, O. D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2016). Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1327-1337. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.001>
- Riga, M. S., Bortolozzi, A., Campa, L., Artigas, F., & Celada, P. (2016). The serotonergic hallucinogen 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine disrupts cortical activity in a regionally-selective manner via 5-HT 1A and 5-HT 2A receptors. *Neuropharmacology*, 101, 370-378. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.016>
- Riga, M. S., Soria, G., Tudela, R., Artigas, F., & Celada, P. (2014). The natural hallucinogen 5-MeO-DMT, component of Ayahuasca, disrupts cortical function in rats : Reversal by antipsychotic drugs. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(8), 1269-1282. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000261>
- Rivier, L., & Lindgren, J.-E. (1972). "Ayahuasca," the South American hallucinogenic drink : An ethnobotanical and chemical investigation. *Economic Botany*, 26(2), 101-129. <https://doi.org/10.1007/BF02860772>
- Romeo, B., Kervadec, E., Fauvel, B., Strika-Bruneau, L., Amirouche, A., Verroust, V., Piolino, P., & Benyamina, A. (2024). Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy : A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry Research*, 335, 115880. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115880>
- Roseman, L., Haijen, E., Idialu-Ikato, K., Kaelen, M., Watts, R., & Carhart-Harris, R. (2019). Emotional breakthrough and psychedelics : Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(9), 1076-1087. <https://doi.org/10.1177/0269881119855974>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzis, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening

- cancer : A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rucker, J. J., Roberts, C., Seynaeve, M., Young, A. H., Suttle, B., Yamamoto, T., Ermakova, A. O., Dunbar, F., & Wiegand, F. (2024). Phase 1, placebo-controlled, single ascending dose trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and effect on altered states of consciousness of intranasal BPL-003 (5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine benzoate) in healthy participants. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 2698811241246857. <https://doi.org/10.1177/02698811241246857>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps : A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Saeger, H. N., & Olson, D. E. (2022). Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *Journal of Neurochemistry*, 162(1), 109-127. <https://doi.org/10.1111/jnc.15544>
- Sahay, A., & Hen, R. (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1110-1115. <https://doi.org/10.1038/nn1969>
- Sartorius, N. (2001). The Economic and Social Burden of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(suppl 15), 5400.
- Schwelm, H. M., Zimmermann, N., Scholl, T., Penner, J., Autret, A., Auwärter, V., & Neukamm, M. A. (2022). Qualitative and Quantitative Analysis of Tryptamines in the Poison of *Incilius alvarius* (Amphibia : Bufonidae). *Journal of Analytical Toxicology*, 46(5), 540-548. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab038>
- Seeman, G., & Brown, G. M. (1985). Indolealkylamines and prolactin secretion. A structure-activity study in the central nervous system of the rat. *Neuropharmacology*, 24(12), 1195-1200. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(85\)90154-6](https://doi.org/10.1016/0028-3908(85)90154-6)
- Sekssaoui, M., Bockaert, J., Marin, P., & Bécamel, C. (2024). Antidepressant-like effects of psychedelics in a chronic despair mouse model: Is the 5-HT_{2A} receptor the unique player? *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 49(4), 747-756. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01794-6>
- Shahar, O., Botvinnik, A., Esh-Zuntz, N., Brownstien, M., Wolf, R., Lotan, A., Wolf, G., Lerer, B., & Lifschytz, T. (2022). Role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} and TAAR1 Receptors in the Head Twitch Response Induced by 5-Hydroxytryptophan and Psilocybin : Translational Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), Article 22. <https://doi.org/10.3390/ijms232214148>
- Shao, L.-X., Liao, C., Gregg, I., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Delagarza, K., & Kwan, A. C. (2021). Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*, 109(16), 2535-2544.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>
- Shen, H.-W., Jiang, X.-L., C. Winter, J., & Yu, A.-M. (2010). Psychedelic 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine : Metabolism, Pharmacokinetics, Drug Interactions, and Pharmacological Actions. *Current Drug Metabolism*, 11(8), 659-666. <https://doi.org/10.2174/138920010794233495>
- Shen, H.-W., Jiang, X.-L., & Yu, A.-M. (2011). Nonlinear pharmacokinetics of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in mice. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 39(7), 1227-1234. <https://doi.org/10.1124/dmd.111.039107>
- Shen, H.-W., Wu, C., Jiang, X.-L., & Yu, A.-M. (2010). Effects of monoamine oxidase inhibitor and cytochrome P450 2D6 status on 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine metabolism and pharmacokinetics. *Biochemical Pharmacology*, 80(1), 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.02.020>
- Shulgin, A., & Shulgin, A. (1997). *Tihkal : The Continuation*. Transform Press.
- Simonsson, O., Goldberg, S. B., Chambers, R., Osika, W., Simonsson, C., & Hendricks, P. S. (2023). Psychedelic use and psychiatric risks. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06478-5>
- Simonsson, O., Hendricks, P. S., Chambers, R., Osika, W., & Goldberg, S. B. (2023). Prevalence and associations of challenging, difficult or distressing experiences using classic psychedelics. *Journal of Affective Disorders*, 326, 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.073>
- Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with

- lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>
- Smith, D. E., Raswyck, G. E., & Davidson, L. D. (2014). From Hofmann to the Haight Ashbury, and into the Future : The Past and Potential of Lysergic Acid Diethylamide. *Journal of Psychoactive Drugs*. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2014.873684>
- Spruce, R., Spruce, R., & Wallace, A. R. (1908). *Notes of a botanist on the Amazon & Andes : Being records of travel on the Amazon and its tributaries, the Trombetas, Rio Negro, Uaupés, Casiquiari, Pacimoni, Huallaga, and Pastaza; as also to the cataracts of the Orinoco, along the eastern side of the Andes of Peru and Ecuador, and the shores of the Pacific, during the years 1849-1864: Vol. v. 2 (1908) (p. 1-572)*. Macmillan. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.17908>
- Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 98-108. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>
- Strassman, R., & Qualls, C. R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 85-97. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020009001>
- Strassman, R., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 98-108. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>
- Strickland, J. C., Garcia-Romeu, A., & Johnson, M. W. (2021). Set and Setting : A Randomized Study of Different Musical Genres in Supporting Psychedelic Therapy. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 472-478. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00187>
- Studerus, E., Gamma, A., Komater, M., & Vollenweider, F. X. (2012). Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS One*, 7(2), e30800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>
- Studerus, E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLoS ONE*, 5(8), e12412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>
- Su, T., Lu, Y., Fu, C., Geng, Y., & Chen, Y. (2023). GluN2A mediates ketamine-induced rapid antidepressant-like responses. *Nature Neuroscience*, 26(10), 1751-1761. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01436-y>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression : Review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Swanson, L. R. (2018). Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>
- Szabo, A., Kovacs, A., Frecska, E., & Rajnavolgyi, E. (2014). Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine and 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine Modulate Innate and Adaptive Inflammatory Responses through the Sigma-1 Receptor of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *PLoS ONE*, 9(8), e106533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106533>
- Szára, St. (1956). Dimethyltryptamin : Its metabolism in man; the relation of its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*, 12(11), 441-442. <https://doi.org/10.1007/BF02157378>
- Szilágyi, A., Takács, B., Szekeres, R., Tarjányi, V., Bombicz, M., Priks, D., Kovács, A., Juhász, B., Frecska, E., Szilvássy, Z., & Varga, B. (2022). Therapeutic Properties of Ayahuasca Components in Ischemia/Reperfusion Injury of the Eye. *Biomedicines*, 10(5), 997. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050997>
- Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., Laufs, H., Leech, R., McGonigle, J., Crossley, N., Bullmore, E., Williams, T., Bolstridge, M., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. (2016). Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Current Biology: CB*, 26(8), 1043-1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
- Takaba, R., Ibi, D., Yoshida, K., Hosomi, E., Kawase, R., Kitagawa, H., Goto, H., Achiwa, M., Mizutani, K., Maeda, K., González-Maeso, J., Kitagaki, S., & Hiramatsu, M. (2024). Ethopharmacological evaluation of antidepressant-like effect of serotonergic psychedelics in C57BL/6J male mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(5), 3019-3035. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02778-x>
- Timmermann, C., Roseman, L., Haridas, S., Rosas, F. E., Luan, L., Kettner, H., Martell, J., Erritzoe, D.,

- Tagliazucchi, E., Pallavicini, C., Girn, M., Alamia, A., Leech, R., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2023). Human brain effects of DMT assessed via EEG-fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(13), e2218949120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218949120>
- Timmermann, C., Watts, R., & Dupuis, D. (2022). Towards psychedelic apprenticeship : Developing a gentle touch for the mediation and validation of psychedelic-induced insights and revelations. *Transcultural Psychiatry*, 59(5), 691-704. <https://doi.org/10.1177/13634615221082796>
- Torres, C. M., Repke, D. B., Chan, K., McKenna, D., Llagostera, A., & Schultes, R. E. (1991). Snuff Powders from Pre-Hispanic San Pedro de Atacama : Chemical and Contextual Analysis. *Current Anthropology*, 32(5), 640-649. <https://doi.org/10.1086/204014>
- Tritschler, L., Felice, D., Colle, R., Guilloux, J.-P., Corruble, E., Gardier, A. M., & David, D. J. (2014). Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(6), 731-745. <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.950655>
- Usona Institute. (2024). *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Psilocybin in Adults With Major Depressive Disorder (MDD)* (Clinical trial registration NCT06308653). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308653](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308653)
- Uthaug, M. V., Lancelotta, R., Szabo, A., Davis, A. K., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2020). Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation : Effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology*, 237(3), 773-785. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05414-w>
- Uthaug, M. V., Lancelotta, R., van Oorsouw, K., Kuypers, K. P. C., Mason, N., Rak, J., Šuláková, A., Jurok, R., Maryška, M., Kuchař, M., Páleníček, T., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2019). A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms. *Psychopharmacology*, 236(9), 2653-2666. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05236-w>
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 736-744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- van den Buuse, M., Ruimschotel, E., Martin, S., Risbrough, V. B., & Halberstadt, A. L. (2011). Enhanced effects of amphetamine but reduced effects of the hallucinogen, 5-MeO-DMT, on locomotor activity in 5-HT(1A) receptor knockout mice : Implications for schizophrenia. *Neuropharmacology*, 61(1-2), 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.001>
- van Elk, M., & Fried, E. I. (2023). History repeating : Guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13, 20451253231198466. <https://doi.org/10.1177/20451253231198466>
- Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. N., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L., & Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 379(6633), 700-706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
- Venturino, A., Schulz, R., De Jesús-Cortés, H., Maes, M. E., Nagy, B., Reilly-Andújar, F., Colombo, G., Cubero, R. J. A., Schoot Uiterkamp, F. E., Bear, M. F., & Siegert, S. (2021). Microglia enable mature perineuronal nets disassembly upon anesthetic ketamine exposure or 60-Hz light entrainment in the healthy brain. *Cell Reports*, 36(1), 109313. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109313>
- Vogt, S. B., Ley, L., Erne, L., Straumann, I., Becker, A. M., Klaiber, A., Holze, F., Vandersmissen, A., Mueller, L., Duthaler, U., Rudin, D., Luethi, D., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2023). Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Translational Psychiatry*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02477-4>
- Vollenweider, F. X., & Geyer, M. A. (2001). A systems model of altered consciousness : Integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Research Bulletin*, 56(5), 495-507. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00646-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00646-3)
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs : Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
- Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F., Bäbler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998).

- Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9(17), 3897-3902. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00024>
- Wallach, J., Cao, A. B., Calkins, M. M., Heim, A. J., Lanham, J. K., Bonniwell, E. M., Hennessey, J. J., Bock, H. A., Anderson, E. I., Sherwood, A. M., Morris, H., de Klein, R., Klein, A. K., Cuccurazzu, B., Gamrat, J., Fannana, T., Zauhar, R., Halberstadt, A. L., & McCorvy, J. D. (2023). Identification of 5-HT_{2A} receptor signaling pathways associated with psychedelic potential. *Nature Communications*, 14(1), 8221. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44016-1>
- Warren, A. L., Lankri, D., Cunningham, M. J., Serrano, I. C., Parise, L. F., Kruegel, A. C., Duggan, P., Zilberg, G., Capper, M. J., Havel, V., Russo, S. J., Sames, D., & Wacker, D. (2024). Structural pharmacology and therapeutic potential of 5-methoxytryptamines. *Nature*, 630(8015), 237-246. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07403-2>
- WHO. (2022, juin 8). *Troubles mentaux*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- WHO. (2024). *Clinical Descriptions and Diagnostic Requirements for ICD-11 Mental, Behavioural and Neurodevelopmental Disorders* (1st ed). World Health Organization.
- Wing, L. L., Tapon, G. S., & Geyer, M. A. (1990). 5HT-2 mediation of acute behavioral effects of hallucinogens in rats. *Psychopharmacology*, 100(3), 417-425. <https://doi.org/10.1007/BF02244617>
- Winne, J., Boerner, B. C., Malfatti, T., Brisa, E., Doerl, J., Nogueira, I., Leão, K. E., & Leão, R. N. (2020). Anxiety-like behavior induced by salicylate depends on age and can be prevented by a single dose of 5-MeO-DMT. *Experimental Neurology*, 326, 113175. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113175>
- Winstock, A. R., Kaar, S., & Borschmann, R. (2014). Dimethyltryptamine (DMT) : Prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(1), 49-54. <https://doi.org/10.1177/0269881113513852>
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). Case history : The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews. Drug Discovery*, 4(9), 764-774. <https://doi.org/10.1038/nrd1821>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668-681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Yu, C.-L., Yang, F.-C., Yang, S.-N., Tseng, P.-T., Stubbs, B., Yeh, T.-C., Hsu, C.-W., Li, D.-J., & Liang, C.-S. (2021). Psilocybin for End-of-Life Anxiety Symptoms : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investigation*, 18(10), 958-967. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0209>
- Yuan, M., Yang, B., Rothschild, G., Mann, J. J., Sanford, L. D., Tang, X., Huang, C., Wang, C., & Zhang, W. (2023). Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders : Molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1-30. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01519-z>
- Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G. A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H. L., Kohrt, B. A., & Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105625. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625>
- Zhao, X., Du, Y., Yao, Y., Dai, W., Yin, Y., Wang, G., Li, Y., & Zhang, L. (2024). Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 38(5), 489-499. <https://doi.org/10.1177/02698811241249436>
- Zinberg, N. E. (1984). *Drug, Set and Setting : The Basis for Controlled Intoxicant Use*. Yale University Press.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, tant pour leur disponibilité que pour la qualité de leurs commentaires et la bienveillance de nos échanges.

Philippe de Deurwaerdère, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Les réflexions que vous avez apportées lors de ma soutenance, ainsi que nos discussions à Bordeaux, m'ont ouvert des perspectives pour la suite de mes travaux. J'espère que nous aurons d'autres occasions d'échanger autour de ces thématiques passionnantes.

Sophie Gautier, merci d'avoir accepté d'être rapporteure et d'avoir fait le déplacement depuis Lille. Vos retours concernant la méthodologie, la rédaction des articles, ainsi que vos remarques sur les effets indésirables ont été précieuses pour mettre en perspective ce travail.

Philippe Marin, j'ai été honoré de faire votre connaissance à Montpellier et de votre présence au sein de ce jury. Je vous remercie pour vos remarques dans votre rapport, ainsi que pour vos réflexions empreintes de bienveillance.

Denis David, je vous remercie pour votre rapport constructif et pour la pertinence de vos commentaires. Votre regard critique et vos suggestions précises m'ouvrent des pistes à explorer pour la suite de mes recherches.

Maryse Lapeyre-Mestre, je vous remercie pour votre présence dans ce jury et pour vos remarques pertinentes, notamment concernant les effets indésirables. Je tiens également à vous exprimer ma reconnaissance pour votre accueil au sein du CEIP-A. Je suis ravi de pouvoir travailler à vos côtés et de bénéficier de votre expertise.

Anne, je souhaite vous témoigner toute ma gratitude pour ces années d'enseignement, d'accompagnement et d'encadrement. Nos nombreuses discussions ont enrichi ma formation et développé mon esprit critique. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, tant pour ce sujet de thèse que pour l'opportunité de travailler en addictovigilance. La rigueur scientifique que vous m'avez transmise continuera d'imprégner ma pratique quotidienne.

Bruno, ton encadrement a été remarquable. Merci pour ta pédagogie, ta bienveillance et ton humour. Je tiens également à te remercier pour ta disponibilité et ton aide durant ces longues heures, chronomètre à la main, dans une demi-pénombre, attentifs à chaque mouvement de souris. Merci pour les connaissances en neurosciences et pharmacologie que tu m’as transmises, ainsi que pour les formations et congrès que tu m’as permis de suivre en dehors du laboratoire. Je suis ravi de continuer à travailler à tes côtés et j’espère que nos projets à venir auront du succès.

Un grand merci aux membres de mon comité de suivi individuel, Raymond Mongeau et Pierre Payoux, pour votre disponibilité et vos précieux conseils qui m’ont guidé tout au long de mon doctorat.

Merci aux membres de l’équipe de pharmacologie médicale et clinique de Toulouse et en particulier à Émilie, Florence, Maryse et Nassima, du CEIP-A, pour votre accueil, votre accompagnement et la transmission de vos connaissances.

Merci aux membres du CRCA, et plus particulièrement aux membres de l’équipe REMEMBeR, Camille, Claire, Cédrick, Guillaume, Laure, Lionel-D, Lionel-M, Marie-Christine, Marlène, Sébastien, pour votre aide, votre pédagogie et vos judicieux conseils tout au long de ma thèse.

Aux doctorantes de l’équipe avec qui nous avons parfois traversé des moments de stress et de peine, et d’autres fois de joie et de d’humour. Merci pour votre soutien et votre bonne humeur, Cathaline, Cécile, Célia, Clémence, Fanny-R, Fanny-T, Flora, Guillaume, Julie, Lola.

Merci aussi à celles et ceux m’ayant aidé pour les nombreuses manip de cette thèse, Anaïs, Cyril, Jérémy et Pond.

Je tiens également à remercier le CHU de Toulouse et l’ARS Occitanie pour leur soutien dans le cadre de mon internat de pharmacie, qui a permis le financement de cette thèse, ainsi que pour l’année recherche qui m’a été accordée. Je remercie mes parents pour leur aide financière, ainsi que les bourses du CROUS, sans lesquelles je n’aurais pu mener à bien de si longues études.

Un grand merci,

Aux amis psychiatres, passionnés par l'étude des états modifiés de conscience, vous qui m'avez précédé ou suivi dans des travaux ou la soutenance d'une thèse sur les psychédéliques. Je suis reconnaissant de nos riches discussions, Christian, Loïc, Marie, Paul et bien évidemment Félix pour nos échanges et la vie en collocation en début de thèse.

Aux amis de la SPF, merci pour les rencontres, les événements divers, les nombreuses conférences, qui ont joué un rôle majeur et formateur tout au long de mon doctorat, Abir, Alex P, Alex F, Alexane, Alexis A, Alexis V, Benjamin, Clémentine, Émilie, Florence, François, Gaël, Guillaume, Gül, Julien, Kali, Kelly, Laëtitia, Laurence, Lucas, Martin, Mansuy, Marion, Pamela, Stéphanie, Vincent, Zoë. Et merci aux toulousains : Armelle, Alex, Aurélie, Florence, Ghizlane, Jérôme, Leïla, Lorenzo, Luis, Marco, Mélanie, Michel, Nelson, Paul, Souhail, Quitterie,

Aux amis de KZM, pour la formation pratique de terrain, ô combien utile pour approcher les aspects plus théoriques : Feu, Kiko, Laurence, Marie, Marion, Olivia, Tim, Thone.

Quelle aventure, chers amis dramaturges, metteurs en scène, comédiens et joyeux lurons aux multiples casquettes, Augustin, Florent et bien sûr Julien et Julien. Au-delà des fous-rires, de la joie partagée, des envolées imaginatives sans borne, des résidences, des dates et leurs voyages, de Paris à Lyon, de Grenoble à Bordeaux, en passant évidemment par la Lozère, vous m'avez transmis l'amour de la scène, et avez su enrichir mon identité de comédien-chercheur-conférencier jouant son propre rôle.

Aux cercles noétiques, cultivant la réflexivité critique autour de la conscience et de ses mystères, François-Xavier, Gandjalf, Louis, Marie, Rabie, Rémi, merci pour ce précieux espace de réflexion.

Chers amis de Guyane, quelle chance j'ai eue de vous rencontrer et de discuter aux prémices de cette thèse, j'espère vous revoir très prochainement Elsa, Éric, Lilian, Sao, Thomas, Titus, Roch. Les moments à vos côtés ont été si réjouissants, j'en garde des souvenirs remplis d'émotions.

Aux amis de la fac, avec qui nous avons partagé les bancs des amphis et les soirées déjantées, Anne, Etienne, JC, Jérémie, Karl, Léa, Manon, Meryl, Nalix, Simon, Thibaud.

Aux amis de longue date, vous avez participé à la formation de mon esprit, par nos voyages, nos aventures, nos instants ou années de vie commune, Aïnhua, Anne, Arnaud, David, Émile, Fiana, Florentin, Gil, Inès, Jacques, Julian, Julie, Lou, Nico, Pierre, Sophie, Thibaud, j'espère que le temps nous rapprochera.

Aux amies photographes, Aurélie, Elena et Marion m'ayant offert d'autres perspectives sur ma thèse et ayant affûté mon regard.

À toute ma famille, et surtout à ma mère et mon père, merci pour votre éducation, votre soutien, votre amour, votre accompagnement tout au long de ma vie, merci à Camille et Adrien, à Danielle et Suzanne, Aline, Christine, Jean-Marc, Nadège, Roselyne et Yannick, Alan, Bastien, Jérémie, Jordan, Lucas, et Thibaud.

Rocío, tu as été d'un grand soutien au cours de ces années, tant sur les plans affectif, moral que réflexif. Je suis heureux d'avoir partagé mon quotidien à tes côtés, merci pour ton amour et ta bienveillance. Que les années à venir continuent d'être aussi radieuses que celles déjà vécues ensemble.

Titre : Influence du contexte d'administration sur les effets pharmacologiques des psychédéliques diméthyltryptamine (DMT) et 5-méthoxy-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT)

Mots clés : Psychédéliques, Contexte d'administration, Set and Setting, Trouble anxio-dépressif, Neuroplasticité, Événements indésirables

Résumé : Le concept de set and setting désigne les variables extra-pharmacologiques influençant l'expérience psychédélique. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer, avec une approche translationnelle, si le contexte d'administration (setting) pouvait jouer un rôle dans les effets pharmacologiques, recherchés et indésirables, des substances psychédéliques DMT et 5-MeO-DMT.

À la faible dose de 0,5 mg/kg, la 5-MeO-DMT induit un effet de type antidépresseur 24 heures après administration par voie intrapéritonéale, tant chez des souris naïves que dans un modèle murin de dépression induit par une exposition prolongée à la corticostérone. Après validation de contextes agréables et aversifs chez la souris, ces effets se sont révélés modulés par le setting. Alors qu'un environnement positif amplifie l'effet de type antidépresseur, un environnement négatif l'annule, laissant place à des effets de type anxiogènes. Des analyses préliminaires portant sur la DMT ont révélé des résultats comparables, suggérant que l'influence du contexte d'administration pourrait s'étendre à l'ensemble des psychédéliques. Des analyses immunohistochimiques, effectuées dans des régions cérébrales impliquées dans le trouble dépressif et la régulation des émotions ont mis en évidence une augmentation des marqueurs de neuroplasticité en setting positif. Une diminution de la proportion des perineuronal nets (PNNs) entourant les neurones à parvalbumine dans la région CA1 de l'hippocampe a été corrélée à l'effet de type antidépresseur. De plus, le marquage PSD-95, utilisé comme un index de densité des synapses glutamatergiques, a été augmenté dans le cortex cingulaire (Cg2) en setting positif, confirmant une plasticité synaptique accrue.

Chez l'homme, une revue systématique de la littérature, basée sur la méthodologie PRISMA, a analysé les événements indésirables associés à l'ayahuasca, la DMT et la 5-MeO-DMT dans des contextes non supervisés, supervisés non cliniques et cliniques. Parmi les 62 études incluses, 8053 événements indésirables ont été reportés chez 15745 patients. Ces événements étaient majoritairement non graves et transitoires, affectant les sphères cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques. Une plus faible proportion d'événements indésirables graves a été observée lors de l'administration de ces substances en contexte clinique et s'explique en partie par l'exclusion des patients à risque. Parmi les événements indésirables non graves, une anxiété transitoire est retrouvée y compris dans les contextes cliniques pour lesquels les settings décrits présentent une grande variabilité.

Ces travaux mettent en évidence le rôle du setting dans la modulation des effets pharmacologiques de la DMT et de la 5-MeO-DMT, tant pour leurs effets recherchés qu'indésirables. Ils soulignent la nécessité d'optimiser les conditions de leur administration dans la perspective de leur utilisation en thérapeutique.

Title: Influence of administration setting on the pharmacological effects of the psychedelics dimethyltryptamine (DMT) and 5-methoxy-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT)

Key words: Psychedelics, Administration context, Set and Setting, Anxiety-depressive disorder, Neuroplasticity, Adverse events

Abstract: The concept of set and setting refers to the extrapharmacological variables influencing the psychedelic experience. The primary objective of this study was to evaluate, using a translational approach, whether the administration context (setting) could influence the pharmacological effects, both desired and adverse, of the psychedelic substances DMT and 5-MeO-DMT.

At the low dose of 0.5 mg/kg, 5-MeO-DMT induced an antidepressant-like effect 24 hours after intraperitoneal administration, both in naïve mice and in a mouse model of depression induced by prolonged exposure to corticosterone. After validating pleasant and aversive settings in mice, these effects were found to be modulated by the setting. While a positive environment amplified the antidepressant-like effect, a negative environment hindered it, leading to anxiogenic-like effects. Preliminary analyses of DMT revealed similar results, suggesting that the influence of the setting may extend to all psychedelics. Immunohistochemical analyses conducted in brain regions implicated in depressive disorders and emotion regulation demonstrated an increase in neuroplasticity markers in a positive setting. A reduction in the proportion of perineuronal nets (PNNs) surrounding parvalbumin-expressing neurons in the CA1 region of the hippocampus correlated with the antidepressant-like effect. Additionally, PSD-95 labeling, used as an index of glutamatergic synapse density, increased in the cingulate cortex (Cg2) in the positive setting, confirming enhanced synaptic plasticity.

In humans, a systematic review of the literature, based on the PRISMA methodology, analyzed adverse events associated with ayahuasca, DMT, and 5-MeO-DMT in unsupervised, non-clinical supervised, and clinical settings. Among the 62 included studies, 8,053 adverse events were reported in 15,745 participants. These events were predominantly non-serious and transient, affecting cardiovascular, neurological, and psychiatric domains. A lower proportion of serious adverse events was observed during the administration in clinical contexts, partially explained by the exclusion of high-risk participants. Among the non-serious adverse events, transient anxiety was reported even in clinical settings, where the described settings were highly variable.

These findings highlight the role of setting in modulating the pharmacological effects of DMT and 5-MeO-DMT, both for their desired and adverse events. They underline the need to optimize the conditions of their administration with a view to their use in therapeutics.