

## Avis de Soutenance

Madame Amel BOULOUDA

NEUROSCIENCES ET COGNITION (Domaine scientifique : Biologie, médecine et santé)

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Etude des mécanismes neurobiologiques des effets antidépresseurs rapides induits par le LSD*

Travaux dirigés par Monsieur Nasser HADDJERI

Soutenance prévue le **vendredi 10 juillet 2026** à 10h00

Lieu : Amphithéâtre Michel Jovet CRNL - CH Le Vinatier - Bâtiment 462 - Neurocampus, 95 Bd Pinel, 69500 Bron

### Composition du jury proposé

M. Nasser HADDJERI	Directeur de recherche	INSERM Lyon	Directeur de thèse
M. Guillaume LUCAS	Chargé de recherche	INSERM Bordeaux	Rapporteur
M. Raymond MONGEAU	Maître de conférences	Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Gabriella GOBBI	Professeure	Université Mc Gill (Canada)	Examinatrice
Mme Alice GOMEZ	Professeure des universités	Lyon 1 Université	Examinatrice
Mme Erika ABRIAL	Praticienne hospitalière	HCL	Examinatrice

**Mots-clés :** depression, psychedelic, antidépresseur

### Résumé :

Le trouble dépressif majeur constitue un enjeu important de santé publique, affectant près de 300 millions de personnes dans le monde. Malgré la diversité des traitements disponibles, les antidépresseurs conventionnels présentent des limites importantes, notamment un délai d'action de plusieurs semaines et une efficacité partielle, une proportion significative de patients ne répondant pas au premier traitement. Dans ce contexte, les psychédéliques sérotoninergiques, tels que le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique), suscitent un intérêt croissant en raison de leur capacité à induire des effets antidépresseurs rapides et durables, dont les mécanismes neurobiologiques restent encore mal compris. Le système sérotoninergique, et en particulier les neurones du noyau du raphé dorsal (DRN), joue un rôle central dans la régulation de l'humeur et constitue une cible majeure des antidépresseurs. Parmi les récepteurs impliqués, le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> apparaît comme un candidat d'intérêt dans la médiation des effets du LSD. Par ailleurs, le segment initial de l'axone (AIS), structure clé dans l'initiation des potentiels d'action, présente une plasticité dépendante de l'activité et pourrait contribuer aux adaptations neuronales induites par les traitements. Ce travail repose sur l'hypothèse que le LSD exerce ses effets antidépresseurs rapides en modulant

l'excitabilité des neurones sérotoninergiques du DRN via le récepteur 5-HT2B, entraînant des adaptations cellulaires et structurales, notamment au niveau de l'AIS, associées à une amélioration des comportements de type dépressif. Les expériences ont été conduites chez le rat et la souris, en utilisant des modèles précliniques complémentaires de dépression, incluant des modèles inflammatoires (LPS) et endocriniens (ACTH). Le LSD a été administré en pré-traitement afin d'évaluer ses effets préventifs. Les réponses comportementales ont été analysées à l'aide de tests validés, tels que le test de nage forcée, la préférence pour le saccharose, le labyrinthe en croix surélevé et le champ ouvert. L'activité des neurones sérotoninergiques du DRN a été étudiée par électrophysiologie extracellulaire *in vivo*, en combinaison avec des approches pharmacologiques ciblées. Des manipulations génétiques, notamment l'utilisation de vecteurs viraux Cre dans des modèles floxés, ont permis de moduler la structure de l'AIS. Ces approches ont été complétées par des analyses histologiques et moléculaires, ainsi que par des mesures endocriniennes. Les résultats préliminaires montrent que le LSD module fortement l'activité des neurones sérotoninergiques du DRN. Cet effet est partiellement atténué par le blocage du récepteur 5-HT2B, suggérant son implication. Au niveau comportemental, ce blocage modifie les effets du LSD chez le rat, mais pas chez la souris en condition physiologique, mettant en évidence des différences inter-espèces. Dans les modèles pathologiques, notamment LPS et ACTH, le LSD prévient l'apparition de comportements de type dépressif, en particulier dans les tests de nage forcée et de préférence pour le saccharose. Des analyses complémentaires sont en cours afin de caractériser les adaptations structurales de l'AIS et les réponses moléculaires associées. Ce travail propose une approche intégrative des mécanismes d'action des antidépresseurs à action rapide, en reliant modulation sérotoninergique, plasticité neuronale et comportement. En ciblant les neurones du DRN, le récepteur 5-HT2B et la plasticité de l'AIS, il vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et à renouveler la compréhension des mécanismes de la dépression.

### Summary:

Major depressive disorder (MDD) represents a major public health concern, affecting nearly 300 million people worldwide. Despite the availability of various treatments, conventional antidepressants present significant limitations, including a delayed onset of action of several weeks and only partial efficacy, with a substantial proportion of patients failing to respond to first-line treatments. In this context, serotonergic psychedelics such as lysergic acid diethylamide (LSD) have attracted growing interest due to their ability to induce rapid and sustained antidepressant effects, although the underlying neurobiological mechanisms remain poorly understood. The serotonergic system, and particularly neurons of the dorsal raphe nucleus (DRN), plays a central role in mood regulation and represents a key target of antidepressant treatments. Among the receptors involved, the 5-HT2B receptor emerges as a promising candidate in mediating LSD effects. In addition, the axon initial segment (AIS), a critical structure for action potential initiation, exhibits activity-dependent plasticity and may contribute to treatment-induced neuronal adaptations. This work is based on the hypothesis that LSD exerts rapid antidepressant effects by modulating the excitability of DRN serotonergic neurons via the 5-HT2B receptor, leading to cellular and structural adaptations, particularly at the level of the AIS, associated with improvements in depressive-like behaviors. Experiments were conducted in both mice and rats using complementary preclinical models of depression, including inflammatory (LPS) and endocrine (ACTH) models. LSD was administered as a pretreatment to evaluate its preventive effects. Behavioral responses were assessed using validated paradigms, including the forced swim test, sucrose preference test, elevated plus maze, and open field test. The activity of DRN serotonergic neurons was investigated using *in vivo* extracellular electrophysiology, combined with targeted pharmacological approaches. Genetic manipulations, including the use of Cre viral vectors in floxed models, were employed to alter AIS structure. These approaches were complemented by histological and molecular analyses, as well as endocrine measurements. Preliminary results show that LSD strongly modulates the activity of DRN

serotonergic neurons. This effect is partially attenuated by 5-HT<sub>2B</sub> receptor blockade, suggesting its involvement. At the behavioral level, 5-HT<sub>2B</sub> blockade alters LSD effects in rats but not in mice under physiological conditions, highlighting species-specific differences. In pathological models, particularly LPS and ACTH, LSD prevents the emergence of depressive-like behaviors, notably in the forced swim and sucrose preference tests. Ongoing analyses aim to further characterize AIS structural adaptations and associated molecular changes. Overall, this work provides an integrative approach to understanding the mechanisms of rapid-acting antidepressants, linking serotonergic modulation, neuronal plasticity, and behavior. By focusing on DRN neurons, the 5-HT<sub>2B</sub> receptor, and AIS plasticity, this study aims to identify novel therapeutic targets and contribute to a renewed understanding of depression mechanisms.