



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Potentiel thérapeutique des substances psychédéliques en santé mentale :
une revue systématique de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le 19 Juin 2018 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Julien HERNOUT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Louise CARTON

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

HERNOUT Julien

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
RESUME	2
INTRODUCTION	3
I. La renaissance psychédélique	3
II. Histoire de l'utilisation thérapeutique des substances psychédéliques	6
a. Découverte des principales substances psychodysléptiques	6
b. Les premières recherches cliniques.....	10
c. Prohibition	14
III. Psychédéliques : définitions et classifications	17
IV. Pharmacologie des principales molécules psychédéliques	21
a. Généralités.....	21
b. Dérivés de l'indole.....	24
c. Dérivés de la phényléthylamine	26
d. Antagonistes glutamatergiques.....	28
e. Terpénoïdes.....	29
V. L'expérience psychédélique	30
a. Généralités.....	30
b. Caractéristiques perceptives.....	30
c. Caractéristiques émotionnelles	32
d. Caractéristiques cognitives	33
e. Caractéristiques relatives à l'ego	34
f. Facteurs non pharmacologiques.....	36
g. Intensité et durée	38
h. Evaluation	40
i. Psychothérapie assistée par psychédéliques	42
OBJECTIFS	45
MATERIELS ET METHODES	46
RESULTATS	49
I. Sélection des articles	49
II. Efficacité des substances psychédéliques dans la dépression (Tableau IV)	51

a.	Kétamine et dépression	51
b.	Psilocybine et dépression	53
c.	Ayahuasca et dépression.....	54
III.	Efficacité des substances psychédéliques dans l'anxiété en fin de vie (Tableau V).....	59
a.	Psilocybine et anxiété de fin de vie	59
b.	LSD et anxiété en fin de vie	61
c.	DPT et anxiété de fin de vie	61
IV.	Efficacité des substances psychédéliques dans le trouble de stress post-traumatique (Tableau VI)	64
V.	Efficacité des substances psychédéliques dans le trouble obsessionnel compulsif (Tableau VII).....	69
VI.	Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance à l'alcool (Tableau VIII).....	70
a.	Psilocybine et dépendance à l'alcool	70
b.	Kétamine et dépendance à l'alcool	71
c.	LSD et dépendance à l'alcool	72
VII.	Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance à l'héroïne (Tableau IX).....	77
a.	Kétamine et dépendance à l'héroïne	77
b.	LSD et dépendance à l'héroïne.....	78
VIII.	Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance au tabac (Tableau X).....	80
IX.	Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance à la cocaïne (Tableau XI).....	82
	DISCUSSION	86
I.	Principaux résultats	86
a.	Généralités.....	86
b.	Efficacité et durée	88
c.	Place de la psychothérapie	90
d.	Rôle de l'expérience psychédélique.....	91
II.	Limites.....	93
a.	Taille des échantillons.....	93
b.	Design.....	94
c.	Contrôle et aveugle.....	95
d.	Limites de la revue de littérature	96
III.	Articles non inclus	97
a.	Ayahuasca et dépression.....	97
b.	Ayahuasca et trouble du comportement alimentaire	97

c.	Ibogaïne et addictions.....	98
d.	Psychédéliques et modification de la personnalité.....	98
e.	Psychédéliques et suicide.....	99
IV.	Mécanismes d'action.....	99
a.	Effets aigus	99
b.	Effets thérapeutiques	101
V.	Effets indésirables	102
a.	Généralités.....	102
b.	Intoxication.....	103
c.	Suicide et troubles mentaux.....	104
d.	Flashbacks.....	105
e.	Altérations génétiques, carcinogénèse et tératogénèse	105
f.	Toxicité cardiaque.....	106
VI.	Freins au développement des études psychédéliques.....	106
a.	Contexte légal.....	106
b.	Opinion publique	106
c.	Méthodologie	107
d.	Situation actuelle en France.....	107
	CONCLUSION	109
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	111
	ANNEXE 1	126
	ANNEXE 2	128
	ANNEXE 3	129
	ANNEXE 4	131

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5D-ASC : <i>5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale</i>	LSA : amide de l'acide lysergique
5-MeO-DMT : 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine	LSD : diéthylamide de l'acide lysergique
ASC : <i>Altered State of Consciousness</i>	MAO : monoamine oxydase
BDI : <i>Beck Depression Inventory</i>	MADRS : <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
BDNF : facteur neurotrophique issu du cerveau	MAPS : <i>Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies</i>
BPRS : <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>	MDA : 3,4-méthylènedioxyamphétamine
CAPS : <i>Clinically Administered PTSD Scale</i>	MDEA : 3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine
CEQ : <i>Challenging Experience Questionnaire</i>	MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine
COMT : catéchol-O-méthyltransférase	MEG : magnétoencéphalographie
DAT : transporteur de la dopamine	MEQ : <i>Mystical Experience Questionnaire</i>
DEA : <i>Drug Enforcement Administration</i>	MESH : <i>Medical Subject Heading</i>
DMN : réseau du mode par défaut	MMPI : <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>
DMT : N,N-diméthyltryptamine	NET : transporteur de la noradrénaline
EEG : électroencéphalographie	NIDA : National Institute of Mental Health
EMC : état modifié de conscience	ONU : Organisation des Nations Unies
EVA : échelle visuelle analogique	PCP : phéncyclidine
FDA : <i>Food and Drug Administration</i>	QIDS : <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>
HAM-D : <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>	SERT : transporteur de la sérotonine
HMS : <i>Hood's Mysticism Scale</i>	STAI : <i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
HPPD : syndrome post-hallucinoïre persistant	TCA : trouble du comportement alimentaire
HRS : <i>Hallucinogen Rating Scale</i>	TCC : thérapie cognitivocomportementale
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase	THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	TSPT : trouble de stress post-traumatique
IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	VMAT2 : transporteur vésiculaire des monoamine 2
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	
KPT : <i>Ketamine Psychedelic Therapy</i>	

RESUME

Introduction : Des essais cliniques étudiant le potentiel thérapeutique de substances psychédéliques sont publiés et médiatisés depuis le début du XXI^{ème} siècle, une quarantaine d'années après leur interdiction. Notre objectif était de dresser un état des lieux de ces recherches à travers une revue de littérature des essais évaluant l'efficacité des produits psychédéliques dans un trouble psychiatrique ou lié à l'usage d'une substance.

Méthodes : La base de données MEDLINE a été explorée jusqu'à Avril 2018 en utilisant l'algorithme suivant : ("psychedelic" OR "hallucinogen") AND ("therapy" OR "therapeutic" OR "treatment"). Seuls les essais interventionnels ont été inclus.

Résultats : A partir des 480 articles identifiés, 36 articles ont été inclus. Les troubles étudiés étaient la dépression, l'anxiété en fin de vie, le trouble de stress post-traumatique, le trouble obsessionnel compulsif, et les troubles liés à l'usage l'alcool, de tabac, d'héroïne et de cocaïne. Une efficacité de l'intervention était rapportée dans 89 % des études. Les agents sérotoninergiques et la kétamine à forte dose étaient responsables d'une efficacité rapide et persistant de plusieurs semaines à plusieurs années. La kétamine à faible dose était responsable d'effets plus brefs, durant quelques jours. Ces substances étaient employées comme adjuvant à une psychothérapie dans 52 % des essais. La plus fréquente était la thérapie psychédélique, visant à induire une expérience psychédélique intense. Certaines dimensions de l'expérience psychédélique, comme le sentiment d'infinité océanique, étaient associées à de meilleurs résultats. Ces études présentaient des limites liées à la taille de l'échantillon ou à la qualité du contrôle.

Conclusion : Des études préliminaires sont en faveur d'une efficacité de substances psychédéliques dans divers troubles psychiatriques et addictifs. Malgré l'existence de freins socio-politiques à leur développement, des essais randomisés contrôlés de plus grande ampleur devraient voir le jour.

INTRODUCTION

I. La renaissance psychédélique

Suite à la découverte occidentale des effets du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) en 1943 et de ceux des champignons hallucinogènes du Mexique en 1953, la recherche sur les substances psychédéliques a connu un essor mondial durant les années 50 et 60. Ces substances étaient alors principalement utilisées par des professionnels de santé mentale, psychiatres et psychologues. Durant cette période, environ 0,07 % des publications recensées dans la base de données PubMed contenait le nom d'une substance psychédélique dans leur titre (1). Après l'interdiction complète de leur utilisation à la fin des années 60, ce chiffre a chuté jusqu'à moins de 0,01 %, et ce pendant plus de 40 ans. Durant la fin du XX^{ème} siècle, seul Rick Strassman, alors Professeur de Psychiatrie à l'Université du Nouveau Mexique, a eu l'autorisation d'administrer une tryptamine hallucinogène à une vingtaine de volontaires sains (2).

Depuis le début des années 2000, plusieurs essais cliniques ont été menés, chez des volontaires sains ainsi que chez des sujets souffrant de troubles psychiatriques (Figure 1). Ces essais, de plus en plus nombreux, ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique, mais également des médias de masse. Cet intérêt médical et académique est survenu dans un contexte où la guerre contre les drogues a également commencé à être remise en question (3). C'est ainsi que le terme de « renaissance psychédélique » a été utilisé pour désigner ce phénomène, tant dans des revues médicales avec comité de lecture (4) que dans des magazines scientifiques plus généralistes (5). D'autres ont également décrit cette période comme une « troisième vague » psychédélique, faisant suite à la seconde vague de la contre-

culture des années 60, et à une première vague d'usages ancestraux et rituels de ces substances (6). Ce renouveau n'a pu voir le jour que grâce à l'émergence de plusieurs organisations sans but lucratif : la *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) en 1986, le *Heffter Research Institute* en 1993 et la *Beckley Foundation* en 1998. Ce champ de recherche atteint un public de plus en plus large, via des conférences internationales ainsi que la création de sociétés psychédéliques à travers le monde.

Contrairement à l'essor psychédélique des années 50 et 60, cette vague actuelle ne semble pas basée sur la contre-culture, mais plutôt sur une nouvelle analyse rigoureuse de la sécurité et des potentiels bénéfiques attendus. De la même manière que le cannabis et les cannabinoïdes commencent à montrer leur efficacité dans des indications où le traitement était jusqu'alors insuffisant (7), les substances psychédéliques sont étudiées comme alternative à certains traitements, notamment antidépresseurs, dans des troubles graves et difficiles à traiter. Depuis de nombreuses années, des études montrent que les maladies mentales et liées à l'usage de substances illicites sont souvent chroniques et associées à une mortalité précoce, en faisant les pathologies les plus handicapantes (8,9). Dans ce contexte, l'intérêt médical pour les substances psychédéliques s'explique par des données préliminaires, anciennes ou plus récentes, en faveur d'une efficacité rapide et durable dans des pathologies variées et parfois résistantes. Ainsi, en Août 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA, agence du médicament américaine) a accordé à la méthylènedioxyamphétamine (MDMA) la désignation de *breakthrough therapy* (percée thérapeutique) dans le traitement du trouble de stress post-traumatique (TSPT), une première dans le champ de la santé mentale (10). Suite à des essais de phase 2 encourageants, cette désignation permettra à la FDA d'examiner de façon

prioritaire les essais à venir dans le cadre de pathologies sévères, afin de pouvoir éventuellement en accélérer la mise sur le marché.

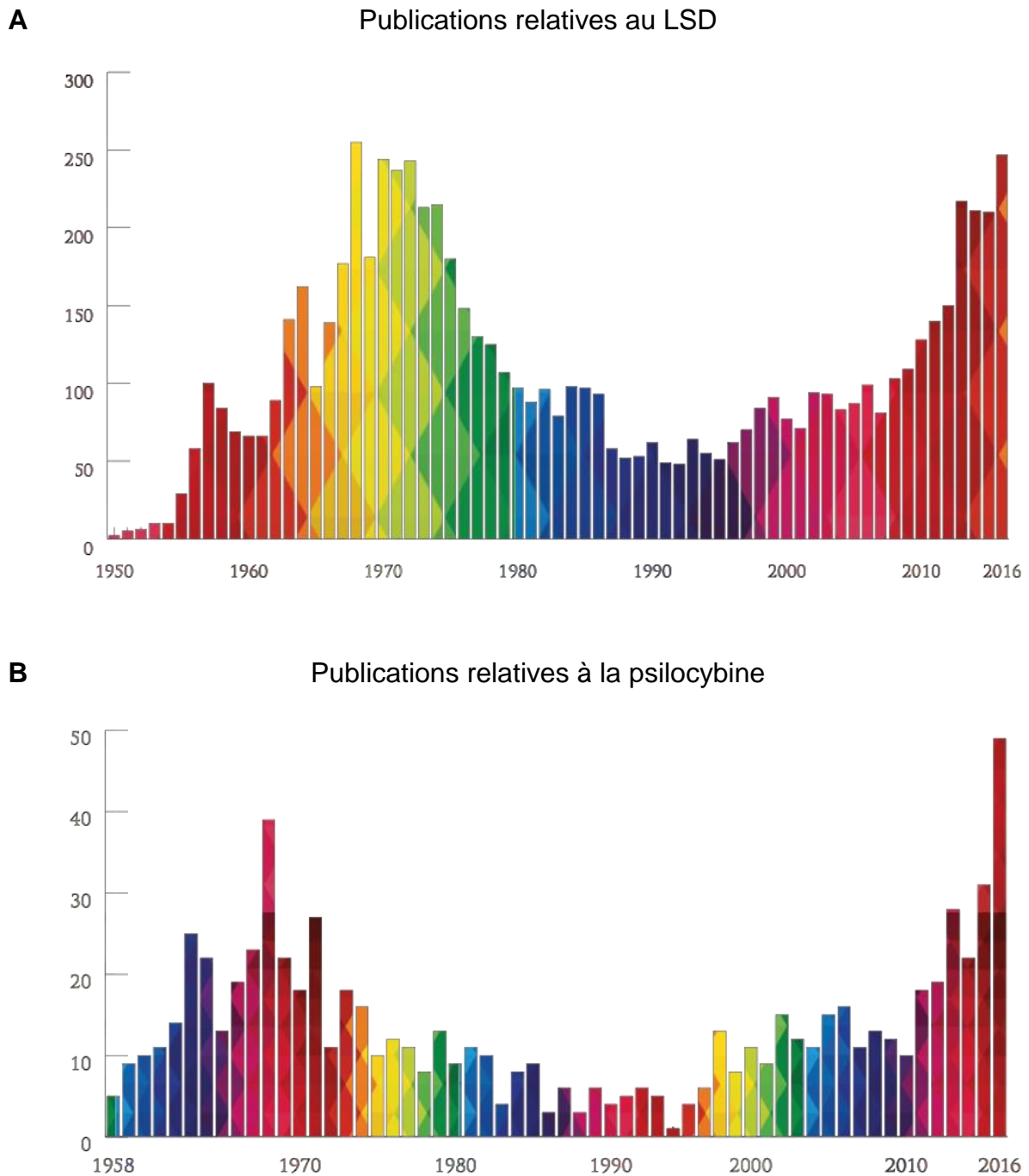


Figure 1. Nombre d'articles scientifiques publiés à propos de des principales substances psychédéliques. (A) Publications à propos du LSD. (B) Publications à propos de la psilocybine. Données issues d'une recherche PubMed. Adapté de la Beckley Foundation (11).

II. Histoire de l'utilisation thérapeutique des substances psychédéliques

a. Découverte des principales substances psychodysléptiques

L'Homme consomme des substances psychoactives depuis des milliers d'années (12). Les preuves d'un usage traditionnel de drogues psychédéliques se retrouvent principalement sur le continent américain. Des représentations préhistoriques de champignons hallucinogènes ont été retrouvées en Espagne, datées de 4000 ans avant notre ère (13) et en Algérie, datées d'il y a 7000 à 9000 ans (Figure 2) (14). Bien que des représentations anciennes (peintures, sculptures votives...) de champignons hallucinogènes semblent exister depuis des millénaires en Mésoamérique, l'influence de la colonisation les rend plus difficiles à dater. La première mention écrite européenne de cet usage est retrouvée au XVI^{ème} siècle dans le Codex de Florence (15). Enfin, une datation au carbone 14 a permis de décrire un usage traditionnel du peyote, un cactus à mescaline, en Amérique du Nord en 3700 avant notre ère (16).

Il aura fallu attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour que ces plantes et champignons soient redécouvertes par la société occidentale. Après avoir vécu une expérience mystique avec le protoxyde d'azote, le philosophe et psychologue américain William James a ingéré du peyote, un cactus hallucinogène : il en décrit les effets dans le *British Medical Journal* en 1896 (17). La mescaline a été isolée du peyote par Arthur Heffter, un chimiste et pharmacien Allemand, l'année suivante (18).

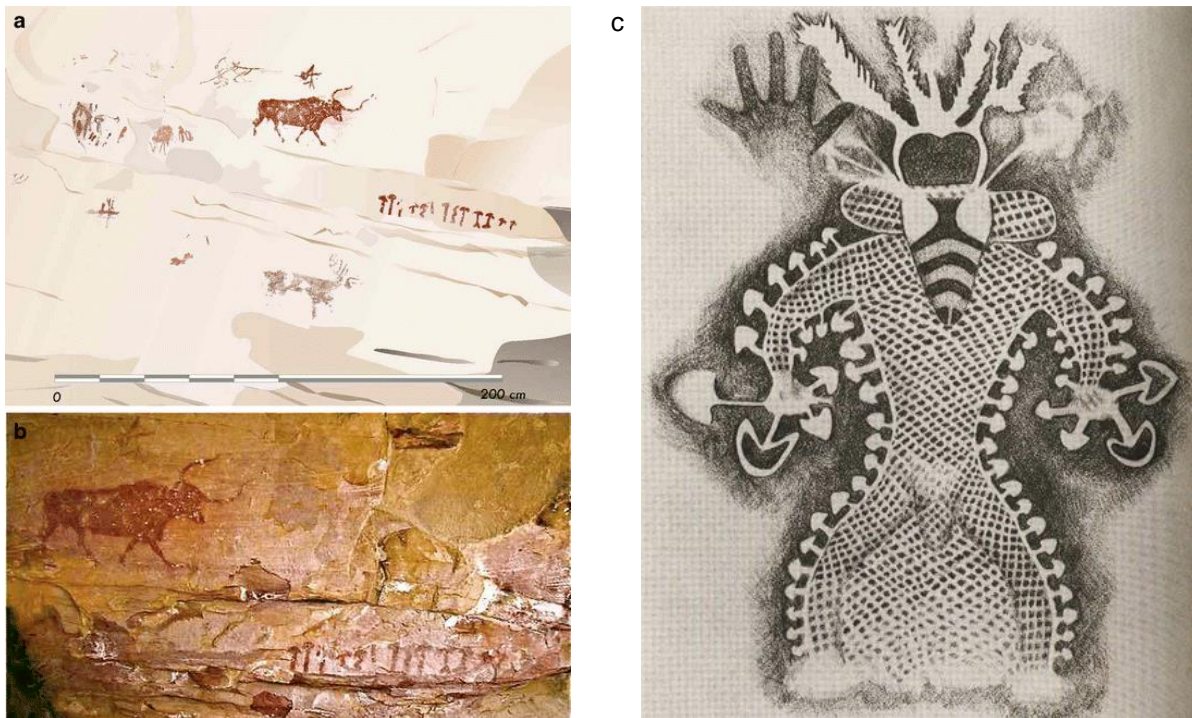


Figure 2. Représentations préhistoriques de psilocybes. À gauche : fresque de Selva Pascuala (Villar del Humo, Espagne). Représentation probable de *Psilocybe hispanica* datée de 6000 ans. (a) Représentation digitale de la fresque entière. (b) Prosographie de détails : taureau, champignons (13). À droite (c) : fresque de Matalam-Amazar (Tassili, Algérie). Représentation probable de *Psilocybe mairei* datée de 7000 à 9000 ans. Dessin d'une fresque représentant un chaman à visage de cerf et d'abeille, dont la silhouette est recouverte de champignons (14,19).

En 1953, Valentina et Robert Gordon Wasson, une pédiatre et un banquier américains, fondateurs de l'ethnomycologie, décrivaient l'usage rituel de champignons au Mexique. En 1955, ils déclaraient être les premiers occidentaux à participer à une cérémonie employant des champignons à psilocybine (Figure 3, gauche) (20). Roger Heim, mycologue et directeur du Muséum National d'Histoire Naturelle, s'est rendu au Mexique pour tenter d'identifier le *teonanácatl* (mot Aztèque pouvant être traduit par « champignon merveilleux » ou « chair des Dieux ») ; en 1956 il y rencontre la *curandera* (guérisseuse) María Sabina et identifie plusieurs champignons des genres *Psilocybe*, *Stropharia* et *Conocybe* (Figure 3, droite) (21). C'est principalement à partir du *Psilocybe mexicana* qu'il mène de premières expériences lors de son retour à Paris. En 1958, Albert Hofmann identifie deux indoles : la psilocybine et la psilocine (22).



Figure 3. Découverte des champignons hallucinogènes du Mexique. À gauche : Robert Gordon Wasson reçoit des psilocybes de la *curandera* Mazatèque María Sabina (20). À droite : représentation du *Psilocybe wassonii* (*Psilocybe muliercula*) par Roger Heim (21).

La découverte de l'ayahuasca est attribuée à Richard Spruce, un botaniste anglais (23). Celui-ci a identifié un breuvage hallucinogène consommé par diverses populations du Brésil, de la Colombie, du Venezuela et du Pérou (24). Au début du XX^{ème} siècle, alors que de nombreux alcaloïdes étaient découverts, plusieurs substances ont été identifiées dans ces plantes : yagéine, télépathine, banistéline... Ce n'est qu'en 1953 que les échantillons de Richard Evans Schultes ont été analysés et que les substances précédemment citées se sont révélées identiques à d'autres alcaloïdes connus : l'harmine, la tétrahydroharmine et l'harmaline (25). Enfin, la diméthyltryptamine (DMT), composé connu jusqu'alors uniquement comme étant d'origine synthétique, n'a été isolée qu'en 1968 (26).

Parallèlement à la découverte de ces plantes et de leurs composés chimiques, plusieurs substances ont été découvertes à partir d'une voie synthétique. Le cas du LSD en est le plus exemplaire, bien décrit dans une publication d'Albert Hofmann (27). Ce chimiste Suisse était employé des laboratoires Sandoz à Bâle, sous la direction d'Arthur Stoll. Stoll avait isolé l'ergotamine de l'ergot du seigle (*Claviceps purpurea*,

champignon parasite du seigle responsable de l'ergotisme), ce médicament étant utilisé comme hémostatique en obstétrique et comme antimigraineux. Hofmann a mené plusieurs travaux sur l'acide lysergique, composé produit par le clivage d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, afin de synthétiser de nouveaux médicaments, dont la méthylergométrine, encore utilisée aujourd'hui en obstétrique dans la prise en charge de l'hémorragie de la délivrance. Cherchant ensuite à trouver des stimulants respiratoires et cardiovasculaires sans action sur l'utérus, il synthétisa une série de composés, dont le LSD-25 en 1938. Cependant, cette substance testée chez l'animal a montré une action sur l'utérus ainsi qu'une agitation, raison pour laquelle ces travaux ont été abandonnés. Il n'y reviendra qu'en 1943. Lors d'une nouvelle synthèse, il interrompt ses travaux en raison d'une sensation de vertige, d'agitation, puis de stimulation de l'imagination et d'hallucinations oniriques et kaléidoscopiques. Il en ingère volontairement une dose qu'il croyait infime, 0,25 mg, le 19 Avril 1943 afin d'en expérimenter les effets psychiques : il décrit des hallucinations terrifiantes et une expérience de mort imminente. Cependant, à l'arrivée de son médecin, ses paramètres vitaux se révélaient normaux, seule une dilatation des pupilles était constatée. Il décrit par la suite une sensation de joie, de chance et de gratitude, et le lendemain d'un bien-être intense et d'une vie renouvelée, d'une augmentation du plaisir. Quelques jours plus tard, les laboratoires Sandoz déposèrent le brevet du LSD-25 en Suisse, et aux États-Unis en 1948 (28) ; le Delysid® fut commercialisé dès 1947.

La MDMA fut synthétisée pour la première fois en 1898 par un chimiste Allemand, Anton Köllisch, employé des laboratoires Merck (29). Le produit semble avoir alors été envisagé comme anorexigène. Les laboratoires Merck ne s'y sont réintéressés qu'en 1912 et ont déposé un brevet en 1914 ; la MDMA n'était alors qu'un intermédiaire dans la synthèse d'un autre médicament hémostatique. Aucune recherche pharmaceutique

n'a été menée sur ce produit par la suite. Le chimiste et psychopharmacologue Alexander Shulgin a resynthétisé la MDMA en 1965, mais ne l'essayera pas avant 1976 (30), alors que la drogue commence à être utilisée de manière récréative dans le Michigan et en Californie. Ce n'est qu'après avoir partagé cette expérience en 1977 avec Leo Zeff, un psychologue américain, que cette molécule a gagné l'intérêt des psychothérapeutes (31).

Enfin, la synthèse des arylcyclohexylamines est plus récente que l'utilisation des agents sérotoninergiques (32). La phencyclidine (PCP), synthétisée en 1926, ne fut étudiée chez l'homme qu'en 1958 en tant qu'analgésique (33). Au vu de ses effets secondaires (agitation, convulsions), elle fut rapidement réservée à un usage vétérinaire. La kétamine fut synthétisée en 1962 par Calvin Lee Stevens, un chimiste américain, comme analogue à la PCP. Testée chez l'homme, elle montra un meilleur profil de tolérance et une durée plus courte. Elle fut dès lors préférée aux autres anesthésiants dissociatifs (34).

b. Les premières recherches cliniques

Compte tenu de sa découverte plus précoce, à la fin du XIX^{ème} siècle, la mescaline a été la première substance psychédélique étudiée par la communauté médicale. Elle fut commercialisée par des laboratoires comme Merck ou Roche. Dès 1926, Alexandre Rouhier, pharmacologue Français, en décrit les effets physiologiques et psychologiques, notamment psychotomimétiques, ainsi que son potentiel thérapeutique (35). En 1934, Henri Claude et Henri Ey, neuropsychiatres Français, décrivent les mêmes effets que Rouhier, ainsi que son utilisation dans le traitement de la dépression et l'influence du contexte sur l'expérience (36). Cette publication est également la première à employer le terme « hallucinogène », thème qui se développera dans le travail de Ey (37). Sur cette base d'un paradigme

psychotomimétique, Abram Hoffer et Humphry Osmond, psychiatres Canadien et Anglais, découvrirent dès 1952 les similarités structurelles de la mescaline et de l'adrénochrome (adrénaline oxydée) et émirent l'hypothèse d'une origine biochimique de la schizophrénie (38).

La recherche sur le LSD bénéficia également de sa mise sur le marché en 1947. Le Delysid® possédait alors deux indications : la psychanalyse (pour faciliter l'expression de matériel refoulé et favoriser la relaxation) et l'induction d'un modèle de psychose (27). Cet usage psychotomimétique était recommandé chez des sujets sains, mais également chez les psychiatres eux-mêmes, afin de mieux comprendre « le monde des idées et des sensations des patients psychiatriques ». Il était recommandé de l'utiliser avec prudence chez les sujets suicidaires ou prépsychotiques, et son action pouvait être antagonisée par la chlorpromazine. Son utilisation s'est donc très rapidement développée en pratique clinique, avant même que la recherche expérimentale ne puisse démontrer son efficacité. La première recherche clinique date de 1947 quand Werner A. Stoll, psychiatre et fils d'Arthur Stoll, a expérimenté le LSD sur lui et des patients souffrant de schizophrénie : il envisageait ce traitement comme une thérapie de choc. Sans que cette procédure ne soit efficace, aucun effet indésirable n'a été retrouvé. En 1949, Max Rinkel et Robert Hyde, des psychiatres Allemand et Américain, ont mené la première expérience sur le LSD en Amérique : ils administrèrent du LSD à des volontaires sains dans un paradigme psychotomimétique, assimilant ses effets aux symptômes de la schizophrénie et proposant cette substance afin d'étudier plus facilement la pathologie (39). Beaucoup d'études se sont ensuite déroulées en Saskatchewan, au Canada. De 1954 à 1960, Osmond et Hoffer y ont ainsi utilisé le LSD pour traiter 2000 patients souffrant d'addiction à l'alcool, se basant encore sur un modèle de psychose et en émettant

l'hypothèse qu'une seule forte dose de LSD pouvait recréer l'expérience d'un delirium tremens, expérience propice au changement. Ils rapportèrent 40 à 45 % d'abstinence à 1 an, bien que l'expérience ne fût pas effrayante (40). D'autres études similaires y furent menées, employant principalement le LSD, mais également la mescaline, et ont montré des taux d'abstinence très encourageants, jusqu'à 66 % à 2 ans (41).

En Europe, la recherche sur le LSD était plus centrée sur les névroses. En Angleterre, Ronald Arthur Sandison publia plusieurs articles sur les succès d'une psychothérapie assistée par le LSD chez des patients souffrant de troubles névrotiques résistants, et souligna que le principal mécanisme était la libération de matériel inconscient (42,43). Après une première publication rapportant la guérison de 14 et l'amélioration de 3 de ses 20 patients traités par LSD, il publia un suivi à 2 ans au cours duquel 60 % de ses patients étaient restés en rémission ou réponse. Des études suédoise et allemande montrèrent des résultats similaires, même en première ligne de traitement (44,45).

C'est avec le travail de thèse de Walter Norman Pahnke, psychiatre Américain, que les qualités spirituelles de l'expérience psychédélique commencèrent à être étudiées (46). En 1962, il mena une expérience chez 20 étudiants en théologie lors d'un service du Vendredi Saint. En double-aveugle, 10 étudiants reçurent de la psilocybine et 10 étudiants un placebo. Il démontra ainsi que la psilocybine pouvait induire une expérience mystique, mais également que les sujets ayant reçu cette intervention avaient connu une redynamisation de leur vie spirituelle et sociale à six mois.

Timothy Leary, maître de thèse de Pahnke, fut une figure majeure du psychédélisme dans les années 60. Diplômé de Berkeley, il devint ensuite conférencier de psychologie à Harvard. Après avoir eu connaissance de la découverte

des psilocybes au Mexique, il s'associa à Richard Alpert, un psychiatre avec qui il débuta en 1960 le *Harvard Psilocybin Project*, dont l'expérience du Vendredi Saint faisait partie. Ils menèrent également le *Concord Prison Experiment*, étude dans laquelle une psychothérapie assistée par psilocybine devait diminuer le taux de récurrence chez des personnes incarcérées (47). L'absence fréquente de groupe contrôle ou de randomisation et les consommations personnelles de psychédéliques par Leary et Alpert suscitèrent l'inquiétude de leurs collègues, ce qui mena à l'arrêt du projet ainsi qu'à leur renvoi de Harvard (48).

Une autre équipe fut pionnière dans la recherche sur les psychédéliques en situation palliative en étudiant l'efficacité du LSD dans la douleur provoquée par des maladies sévères (49). En plus de démontrer une efficacité antalgique, ils observèrent une amélioration du bien-être et de la réactivité à l'environnement. Plusieurs personnalités (Aldous Huxley, Timothy Leary) demandèrent ainsi l'administration de LSD à l'approche de leur mort dans un contexte de cancer.

En France, la recherche s'est principalement centrée sur la psilocybine. En effet, suite à ses auto-expérimentations, Roger Heim s'est rapproché du psychiatre Français Jean Delay pour étudier cette molécule chez l'Homme (21). Sous sa direction, deux psychiatres ont soutenu une thèse en rapport avec la psilocybine en 1960 et 1962. René Robert étudiait dans la sienne les liens entre psilocybine et créativité (50). Anne-Marie Quélin a quant à elle étudié les effets somatiques et psychiques de la psilocybine chez des sujets sains et souffrant de troubles mentaux (51). L'équipe concluait que cette substance semblait efficace dans les névroses obsessionnelles ainsi que des tableaux mélancoliques, grâce aux réminiscences d'événements traumatisants et à la levée de réticence qui peuvent être utilisés dans le cadre d'une oniroanalyse (interprétation des rêves induits par une substance psychodysléptique).

c. Prohibition

Durant cet âge d'or de la recherche psychédélique, l'enthousiasme des scientifiques conduisit à un certain manque de rigueur. En effet, durant les années 50 et 60, de nouveaux standards méthodologiques s'imposèrent, auxquels ces études ne répondaient que trop peu (52). Beaucoup de publications se basaient sur des cas cliniques ou des séries de cas. Les autres études manquaient souvent d'un suivi suffisant et d'un groupe contrôle. Certains résultats positifs furent également contredits par d'autres études, bien que les méthodologies fussent également différentes : ainsi, les études du Saskatchewan furent critiquées suite à une recherche de l'*Addictions Research Foundation* dont les résultats étaient plus mitigés (53).

De plus, des inquiétudes commencèrent à émerger quant aux risques associés à l'administration de psychédéliques, bien que les publications précédentes soulignassent toujours une tolérance remarquable. La principale crainte concernait les altérations chromosomiques induites par le LSD : les aberrations comme des cassures de chromosomes étaient plus fréquemment observées dans les leucocytes de personnes exposées au LSD (54,55). En raison de ces résultats, une possible carcinogénèse fut évoquée. Une de ces équipes observa également des anomalies méiotiques chez la souris (56), ce qui, en conjonction avec quelques études de cas, fit suggérer une possible tératogénèse associée à la prise de LSD (54,57). Enfin, de possibles risques psychiatriques furent également évoqués. Plusieurs études évoquèrent un lien entre la prise de LSD et le développement d'un trouble psychotique (58), ou au moins d'une apparition plus précoce (59). Un risque accru de tentatives de suicide fut aussi décrit (60). Une dernière inquiétude concernait les *flashbacks* (reviviscences, bien que le terme anglais soit fréquemment employé dans la littérature francophone). Certains auteurs affirmèrent que ce phénomène hallucinatoire touchait

jusqu'à 32 % des usagers (61), d'autres estimant que ce chiffre était probablement sous-estimé (62).

De plus, la position de certains chercheurs put nuire à l'image de la recherche sur les psychédéliques. Après son renvoi de Harvard, Timothy Leary s'installa à Millbrook, dans l'État de New York. Dans un manoir, les anciens membres du *Psilocybe Project* ainsi que des clients y participèrent à des séances de LSD en groupe, ainsi qu'à d'autres activités comme le yoga, la méditation (63). Il continua à y mener des recherches et y écrivit *The Psychedelic Experience* (64). Son slogan *Turn on, tune in, drop out* (allume, branche-toi, laisse tomber) s'est popularisé dans la contre-culture hippie en 1967 lors d'un festival à San Francisco. En 1969, il présenta sa candidature comme Gouverneur de Californie face au Républicain Ronald Reagan (65). Il fut incarcéré en 1970 pour possession de cannabis mais s'enfuit rapidement avant de s'exiler en Suisse. Arrêté en Afghanistan en 1972, le Président des États-Unis, Richard Nixon, le déclara « l'homme le plus dangereux d'Amérique ». Après sa libération en 1976, il adopta un discours moins apologique concernant les substances psychédéliques et se tourna vers l'informatique et le transhumanisme.

Enfin, en dehors des critiques au sein du milieu académique, le climat socio-politique participa à une modification de la perception des psychédéliques. Diverses contre-cultures émergèrent, avec une position d'opposition au gouvernement et de questionnement des valeurs et dogmes jusqu'alors acceptés ; les protestations de masse attirèrent l'attention des médias, qui associèrent le LSD à la désobéissance civile (53) et rapportèrent de manière sensationnaliste de nombreux faits divers non vérifiés.

Aux États-Unis, la recherche psychédélique souffrit dès 1965 des *Drug Abuse Control Amendments* (66). En réaction au trafic de stupéfiants gagnant le pays, ces

amendements imposèrent l'obtention d'une licence à toute personne fabriquant, donnant ou dispensant des substances sédatives, stimulantes ou hallucinogènes. Cet acte et les pressions de la FDA menèrent à la suspension de nombreux essais en cours. En 1967, le *National Institute of Mental Health* (NIDA) avait interrompu toutes ses recherches impliquant une substance psychédélique (63). L'usage illicite de ces drogues ne cessant pas, une loi rendit le LSD illégal en Octobre 1968 (67). Enfin, en 1970, le *Controlled Substances Act* fut approuvé (68). Celui-ci plaça les hallucinogènes, dont le LSD, la psilocybine et la DMT, dans le *Schedule I* (Annexe 1). Des 5 tableaux que comporte cet acte, celui-ci est le plus sévère et considère que les drogues listées (A) possèdent un haut potentiel d'abus, (B) n'ont actuellement pas d'usage médical accepté aux États-Unis et (C) ne peuvent pas être utilisées en sécurité sous supervision médicale. En plus de l'usage récréatif, tout usage thérapeutique de ces substances devint donc interdit. Toute recherche sur ces substances doit également être approuvée par le *Bureau of Narcotic and Dangerous Drugs*, le prédécesseur de la *Drug Enforcement Administration* (DEA). Enfin, l'Organisation des Nations Unies (ONU) ratifia en 1971 la Convention sur les Substances Psychotropes, appliquée en 1976 (69). Les substances psychédéliques se retrouvèrent également inscrites dans le *Schedule I*, premier de 4 tableaux listant des drogues présentant un risque de santé publique élevé et aucune valeur thérapeutique connue (Annexe 2). En France, les hallucinogènes furent ajoutés au tableau des substances vénéneuses le 1^{er} Juin 1966, suite à la médiatisation des mouvements sociaux américains, influencés par la culture psychédélique.

III. Psychédéliques : définitions et classifications

De nombreux termes peuvent être utilisés pour désigner les substances psychédéliques. Ceux-ci ne sont toutefois pas synonymes et ne peuvent pas s'appliquer à toutes les substances ou expériences. Il est donc important de les définir.

La classification des psychotropes la plus ancienne est celle de Louis Lewin, un pharmacologue Allemand, et date de 1924 (70). Il y classa les psychotropes en cinq grands groupes : *Euphorica*, *Phantastica*, *Inebriantia*, *Hypnotica* et *Excitantia*. Les substances comme le cannabis et les cactus hallucinogènes étaient identifiées comme *Phantastica* : produits d'origine végétale capables d'induire des hallucinations. Cette classification perdurera jusqu'à celle de Delay et Deniker, n'étant plus adaptée aux découvertes thérapeutiques des décennies suivantes (lithium, chlorpromazine, iproniazide...).

Une des classifications les plus couramment utilisées est celle de Delay et Deniker, élaborée en 1957 et proposée au congrès mondial de psychiatrie (71). Dans cette classification, les substances étudiées seraient définies comme « psychodysléptiques », ou perturbateurs psychiques, aux côtés des psycholéptiques (sédatifs psychiques) et psychoanaleptiques (excitants psychiques). Les drogues y sont classées en fonction de leur mode d'action principal sur le psychisme. Une des limites de ces classifications reste qu'une même drogue peut partager les caractéristiques de plusieurs classes (p. ex. la MDMA) ou présenter une très grande variabilité en fonction de la dose (p. ex. la cocaïne ou l'alcool) ou entre les individus (p. ex. le cannabis).

L'invention du terme « psychédélique » est attribuée à Humphry Osmond. Aldous Huxley, dans une correspondance, lui aurait proposé le terme « phanérothyme » (du

grec *phaneroein* et *thymos*, humeur visible). En utilisant les racines grecques *psyche* (âme) et *delein* (montrer), Osmond lui répondit « *To fathom Hell or soar angelic/Just take a pinch of psychedelic* » (Pour comprendre l'Enfer ou s'envoler angélique/Prends seulement une pincée de psychédélique) (40). Il présenta ce terme à l'Académie des Sciences de New York en 1956 (72). Les drogues psychédéliques sont donc capables d'induire une expérience psychédélique. Elles sont principalement représentées par les agents sérotoninergiques, lesquels sont fréquemment appelés psychédéliques classiques. La définition se basant sur l'expérience subjective, d'autres produits peuvent être considérés comme psychédéliques, notamment les agents anti-glutamatergiques et le cannabis.

Dans la terminologie MeSH (*Medical Subject Heading*), le terme « drogue hallucinogène » est préféré à ceux de « psychédélique » ou « psychodysléptique » (73). Une telle drogue y est définie comme capable de provoquer des hallucinations, des délires, des idées paranoïdes et d'autres altérations de l'humeur et de la pensée. L'effet nécessaire à cette définition est l'induction d'un état de perception, pensée et sentiment altéré et non les hallucinations. Ce terme a été inventé par Henri Ey en 1932, et il apparaît dans le titre d'un de ses articles en 1934 (36). Il est admis que le terme « hallucinogène » signifierait « qui génère une hallucination », et que depuis Esquirol une hallucination est une « perception sans objet ». Cette définition fait référence à la pathologie. L'expérience psychédélique, pourtant, se rapproche plus de l'onirisme, de l'illusion ou éventuellement de l'hallucinose (74).

Ces drogues ont beaucoup été décrites comme psychotomimétiques, c'est-à-dire mimant la psychose. Tout comme pour le terme « hallucinogène », le terme « psychotomimétique » plonge ses racines dans la nosologie. Dans le cadre de ce paradigme de *psychosis model*, il a été proposé d'utiliser ces substances afin de mieux

étudier les psychoses, dont la schizophrénie, de manière psychopathologique ou thérapeutique. Cette conception amena même à penser que des substances anormales proches de la mescaline étaient sécrétées chez des personnes souffrant de schizophrénie. Certaines études ont questionné ce modèle. Ainsi, Hollister a montré qu'un groupe de cliniciens (78 psychiatres, psychologues, ou autres professions de la santé) était capable de discriminer les expériences de personnes souffrant de schizophrénie de ceux de personnes ayant pris une telle drogue en se basant sur le contenu d'un enregistrement (75).

Dans la classification de Pélicier et Thuillier de 1991, une modernisation de la classification de Delay et Deniker, les hallucinogènes y sont une des trois classes de psychotropes, aux côtés des dépresseurs et stimulants du système nerveux central (76). Les hallucinogènes sont habituellement séparés en hallucinogènes psychédéliques (faisant référence aux psychédéliques dits classiques ou sérotoninergiques), hallucinogènes dissociatifs et hallucinogènes délirants (ou délirogènes).

Ces drogues ne sont pas encore recensées dans la nomenclature basée sur les neurosciences (NbN) (77). Cette nouvelle classification a été développée suite à la confusion générée par les classes médicamenteuses actuelles : indication d'antidépresseurs dans les troubles anxieux, ou d'antipsychotiques dans les troubles bipolaires par exemple. Elle se base principalement sur les domaines pharmacologiques (glutamate, dopamine, sérotonine...) et le mode d'action (agoniste ou antagoniste du récepteur, effecteur allostérique, inhibiteur de la recapture...). Elle ne recense actuellement que 130 médicaments. Les substances psychédéliques n'y figurent pas, car ne faisant pas encore partie de la pratique clinique.

D'autres termes ont également été utilisés pour ces substances. Le terme « enthéogène » par exemple a été inventé en 1979 par un groupe de chercheurs en mythologie, botanique et mycologie (78). À une époque où l'usage de ces substances devenait stigmatisé, il était important pour ces domaines académiques de décrire ces substances utilisées dans un contexte rituel et sacré plutôt que récréatif. La racine grecque *entheos* signifie « rempli du divin », mais également « inspiré », « possédé » ; ce mot était utilisé pour décrire des états de transe mystique. Il est intéressant de noter que cette racine se retrouve également dans le mot « enthousiasme ». Une substance enthéogène est donc capable de provoquer l'inspiration, souvent sur un mode mystique et spirituel.

Enfin, les termes « empathogène » et « entactogène » sont souvent utilisés conjointement ou de manière similaire pour désigner certaines de ces drogues, principalement la MDMA. Ralph Metzner et David Earl Nichols, respectivement psychologue et pharmacologue Américains, ont défini en 1983 une substance empathogène comme ayant la propriété de générer l'empathie. Nichols rejeta par la suite ce terme en raison d'éventuelles connotations à la souffrance (*pathos*) et à la pathogénèse ; il proposa alors avec Shulgin en 1986 le second terme, « qui favorise le contact » (79). Bien que ces qualités se retrouvent fréquemment lors de l'expérience psychédélique, ces termes vont désigner des substances qui ont tendance à induire cet état d'ouverture et d'empathie de manière plus durable et systématique.

Ces différentes nomenclatures et définitions se basent donc sur des concepts différents, comme la pharmacologie, le comportement ou l'expérience subjective (Tableau I). Ces caractéristiques présentent une grande variabilité et dépendent également de nombreux facteurs personnels et environnementaux. Il reste donc difficile de définir précisément les limites de cette classe de substances.

Tableau I. Correspondance entre les principales classifications des psychotropes.

Lewin (1924) ⁽⁷⁰⁾	<i>Hypnotica</i>	<i>Euphorica</i>	<i>Inebriantica</i>	<i>Phantastica</i>	<i>Excitantia</i>
Delay & Deniker (1957) ⁽⁷¹⁾	Psycholeptique		Psychodysleptique		Psycho-analeptique
Pélicier & Thuillier (1991) ⁽⁷⁶⁾	Dépresseurs		Hallucinogènes ou perturbateurs		Stimulants

IV. Pharmacologie des principales molécules psychédéliques

a. Généralités

Les psychédéliques classiques, ou sérotoninergiques, sont des substances qui se lient toutes aux récepteurs de la sérotonine 5-HT₂, qui sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ces substances sont regroupées selon leur structure de base : les phénylalkylamines et les indolalkylamines (80).

Les phénylalkylamines sont composées de deux catégories : les phényléthylamines (comme la mescaline) et les phénylisopropylamines. Elles ont une forte affinité pour le récepteur 5-HT₂. On trouvera dans cette classe des substances principalement stimulantes d'un côté (comme l'amphétamine) et des substances principalement hallucinogènes de l'autre côté (comme la mescaline) ; ces différences d'effets s'expliquent par la structure provoquant une activité préférentiellement dopaminergique ou sérotoninergique, et certaines molécules comme la MDMA montrent qu'un continuum existe entre ces deux pôles.

Les indolalkylamines, proches de la sérotonine, sont composées de quatre catégories : les tryptamines substituées sur N (comme la psilocybine, la DMT), les α-

alkyltryptamines, les ergolines (comme le LSD) et les β -carbolines (comme l'harmaline). Elles peuvent se fixer à plus de types de récepteurs, comme des récepteurs dopaminergiques ou adrénergiques.

Bien que ces substances puissent se fixer à toutes les sous-populations de récepteur 5-HT₂ (c'est-à-dire 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}), leur action semble préférentielle sur le récepteur 5-HT_{2A} (81). Ces derniers sont les principaux récepteurs métabotropiques excitateurs de la famille des récepteurs sérotoninergiques, et ils augmentent donc la signalisation intracellulaire (82). Ils se situent à un niveau presque exclusivement cortical, et principalement dans les régions du cortex associatif (Figure 4a) (83). Au niveau cortical, ces récepteurs initient un rétrocontrôle négatif qui inhibe la décharge des neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé (84). Au total, il semble que l'action principale de ce récepteur soit de favoriser un état de plasticité en réponse à un niveau critique de stress (81). En dehors de ces altérations de la neurotransmission, les psychédéliques agissent également sur le système neuroendocrinien : une augmentation de la sécrétion d'ocytocine et de mélatonine a par exemple été observée (85). Une action immunomodulatrice est également retrouvée, diminuant par exemple le développement de l'athérosclérose (86).

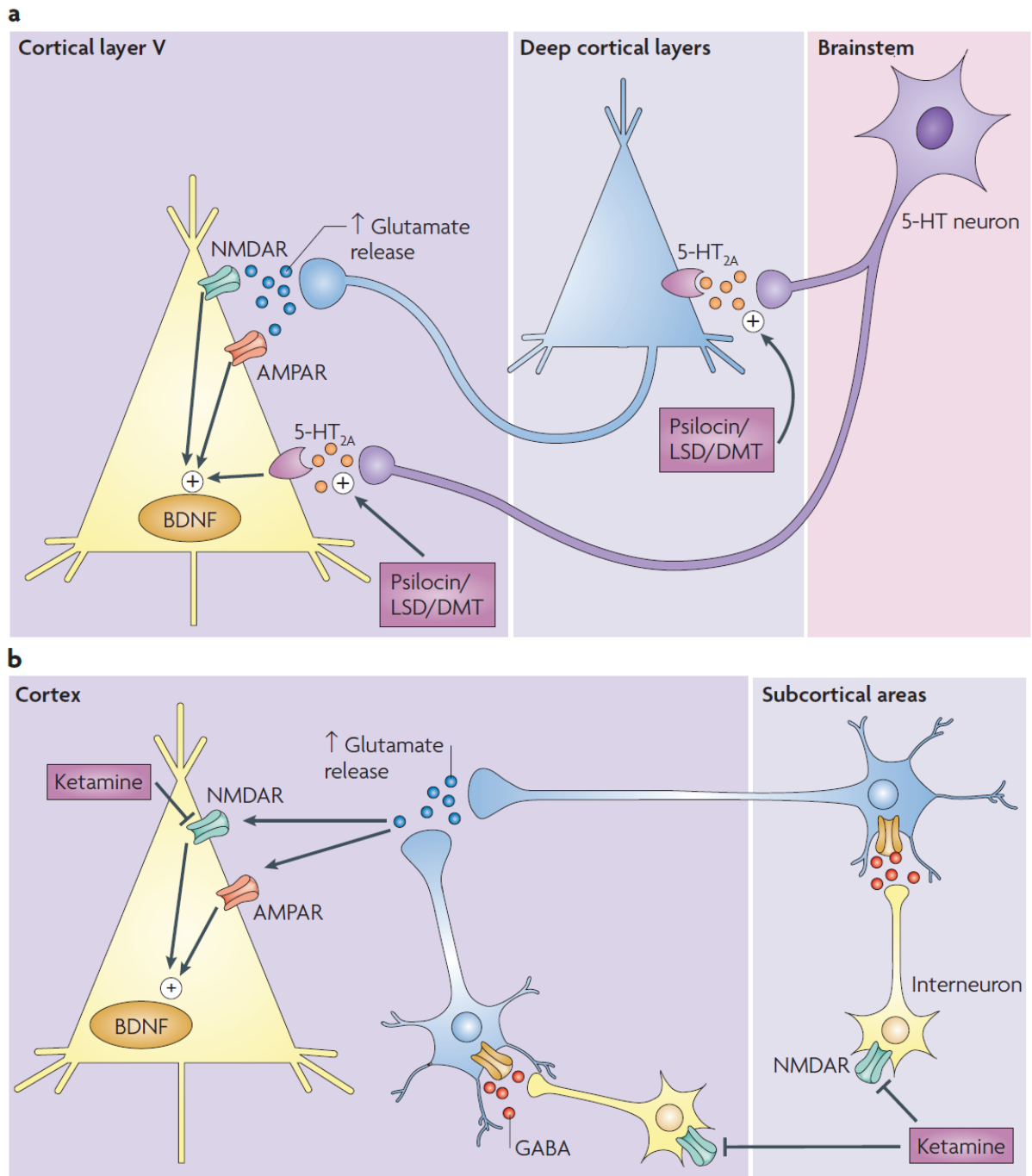


Figure 4. Activation corticale induite par les psychédéliques. (a) Activation des neurones glutamatergiques corticaux par les psychédéliques sérotoninergiques, indirectement par l'intermédiaire de récepteurs post-synaptiques de la sérotonine situés sur les neurones pyramidaux glutamatergiques des couches profondes du cortex, et directement sur les neurones pyramidaux de la couche V. (b) Activation des neurones glutamatergiques corticaux suite à l'inhibition d'interneurones GABAergiques par l'antagonisme des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) de la kétamine **(87)**.

b. Dérivés de l'indole

Le LSD, ou LSD-25, est un composé hémi-synthétique, dérivé de l'ergot du seigle : N,N-diéthyllysergamide. Ce nom vient de l'Allemand *Lysergsäurediethylamid*, diéthylamide de l'acide lysergique. Il présente la particularité d'être un agoniste D₁, D₂ et α_2 -adrénergique (80). De plus, un changement de conformation des récepteurs 5-HT₂ bloque la molécule de LSD, ralentissant la dissociation et prolongeant la durée de l'expérience malgré une demi-vie courte (88). Dans l'usage courant, il peut être appelé « acide ». Il est habituellement absorbé oralement (sur un buvard, un sucre, en goutte) et plus exceptionnellement par voie transcutanée, intra-conjonctivale ou intraveineuse. L'expérience dure habituellement de 8 à 12 heures, et les doses habituelles vont de 60 à 200 μg (89), bien qu'elles fussent plus élevées dans certaines études, jusqu'à 800 voire 1500 μg .

Une substance proche, le LSA (*D-Lysergsäureamid*, amide de l'acide D-lysergique ou ergine) est d'origine naturelle. Il se retrouve dans les plantes de la famille des Convolvulacées (belles-de-jour), mais est synthétisé par un champignon de la famille des Clavicipitacées (famille de l'ergot du seigle). En Amérique Centrale, les graines de ces plantes (*tlilitzin*, *ololiuqui*) étaient consommées de manière rituelle par diverses civilisations (Mazatèques, Zapotèques...) de la région d'Oaxaca.

La psilocybine est une tryptamine naturelle, retrouvée chez différents genres de champignons ; elle peut également être d'origine synthétique : 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine. Il s'agit d'une prodrogue, rapidement déphosphorylée en psilocine (4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine). La psilocine est retrouvée dans les champignons, ainsi qu'un autre alcaloïde, la béocystine. Très proche de la sérotonine, elle ne se lie qu'aux récepteurs sérotoninergiques. Une dose habituelle de 10 à 50 mg produit des effets durant 3 à 6 heures (89).

La DMT (N,N-diméthyltryptamine) est une autre tryptamine naturelle, bien que souvent trouvée d'origine synthétique. On la retrouve fréquemment avec d'autres alcaloïdes indoliques, la 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT) et la bufoténine. Présente dans de très nombreuses espèces de végétaux, elle est particulièrement concentrée dans certaines plantes d'Amérique du Sud (*Psychotria viridis*, *Mimosa hostilis*...). On retrouve également ces substances dans les sécrétions d'un crapaud d'Amérique du Nord (*Bufo alvarius*). On connaît un usage traditionnel de la DMT et de ces substances analogues avec le *yopo* (*Anadenanthera peregrina*) et la *vilca* ou *cebil* (*Anadenanthera colubrina*) : les fèves de ces arbres étaient séchées, écrasées et inhalées. La DMT est dégradée par les monoamine oxydases du tractus intestinal, et son usage est donc parentéral : elle est habituellement fumée, inhalée voire injectée. La dose inhalée est de 10 à 60 mg (90) et les effets débutent immédiatement mais durent moins de 30 minutes (89).

La N,N-dipropyltryptamine (DPT) est structurellement très proche de la DMT ; elle est employée à des doses de 75 à 350 mg par voie orale et les effets durent de 2 à 4 heures.

Dans le bassin amazonien, la DMT est majoritairement consommée sous forme d'ayahuasca. Il s'agit d'un breuvage constitué de plantes à DMT et à β -carbolines (*Banisteriopsis caapi* ou *yage*). Ces substances (harmine, harmaline, tétrahydroharmine) agissent comme des inhibiteurs de la MAO (IMAO) réversibles. La présence de ces molécules apporte plusieurs bénéfices : effet psychotrope, inhibition de la dégradation périphérique de la DMT rendant possible son absorption, prolongation de la demi-vie par inhibition de la recapture (tétrahydroharmine) et de la métabolisation. Les effets durent alors jusqu'à 8 heures.

Une dernière tryptamine naturelle est l'ibogaïne. Cette molécule, avec d'autres alcaloïdes (ibogaline, ibogamine...), est issue d'un arbuste d'Afrique de l'Ouest, l'iboga (*Tabernanthe iboga*). Les racines de l'iboga sont habituellement mâchées lors d'un rite initiatique de certaines populations, le Bwiti, ainsi qu'à plus faible dose en tant que stimulant pour la chasse. Contrairement aux autres tryptamines, ces alcaloïdes n'ont que peu d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques ; ils inhibent par contre la recapture de sérotonine. Ils sont également agonistes des récepteurs opioïdes μ et κ , antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA et antagonistes durables des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Leur interaction avec le système dopaminergique est assez complexe, ils diminuent globalement le relargage de dopamine dans le nucleus accumbens, le striatum et le cortex préfrontal (91,92). Cette pharmacologie particulière est responsable d'une expérience complètement différente des autres psychédéliques, plus onirique et accompagnée d'effets dissociatifs. Les effets les plus intenses durent environ 24 heures, et décroissent pendant encore un ou deux jours.

c. Dérivés de la phényléthylamine

Le principal dérivé de la phényléthylamine est la mescaline (3,4,5-triméthoxyphénéthylamine). Cette substance se retrouve dans plusieurs cactus d'Amérique, principalement le peyote (*Lophophora williamsii*) en Amérique du Nord et le San Pedro (*Trichocereus pachanoi*) dans les Andes. Il s'agit de la substance dont on retrouve l'usage traditionnel le plus ancien, le peyote étant plutôt mâché après séchage et le San Pedro infusé. Elle agit préférentiellement sur les récepteurs sérotoninergiques, 200 à 500 mg provoquant une expérience d'une douzaine d'heures (93).

Dans le groupe des phényléthylamines, les empathogènes/entactogènes se distinguent. Il s'agit pour la plupart d'amphétamines (alpha-méthyl-phényléthylamines)

substituées. Plus particulièrement, elles appartiennent principalement à la classe MDxx : méthylènedioxy-phényléthylamines substituées. La molécule la plus connue est la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA, ou ecstasy), mais d'autres ont été largement utilisées, comme la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) ou la 3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine (MDEA). Egalement agoniste des récepteurs sérotoninergiques, la MDMA va agir principalement comme une amphétamine. Une fois captée par un transporteur des monoamines, elle va inhiber le transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2), provoquant la libération des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine) dans le cytosol (94). De plus, par l'activation du récepteur associé à une amine-trace (TAAR1), elle va phosphoryler les transporteurs de la dopamine (DAT), de la noradrénaline (NET) et de la sérotonine (SERT) (95). Cette phosphorylation via la phosphokinase C va provoquer l'efflux de ces monoamines dans la fente synaptique. La MDMA va également inhiber la recapture de ces monoamines par compétition au niveau des transporteurs non phosphorylés (Figure 5). Ces neurotransmetteurs vont donc s'accumuler dans la fente synaptique et seront dégradés par les MAO et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Enfin, il semblerait que l'augmentation du cortisol et de l'ocytocine induite par le MDMA participe à son effet empathogène (96). La MDMA est consommée par voie orale, les doses employées sont habituellement de 100-125 mg, et les effets durent de 3 à 6 heures (90). L'ecstasy désigne aujourd'hui surtout des comprimés, utilisés de manière récréative, pouvant contenir de la MDMA, mais contenant également fréquemment d'autres amphétamines ou nouveaux produits de synthèse empathogènes.

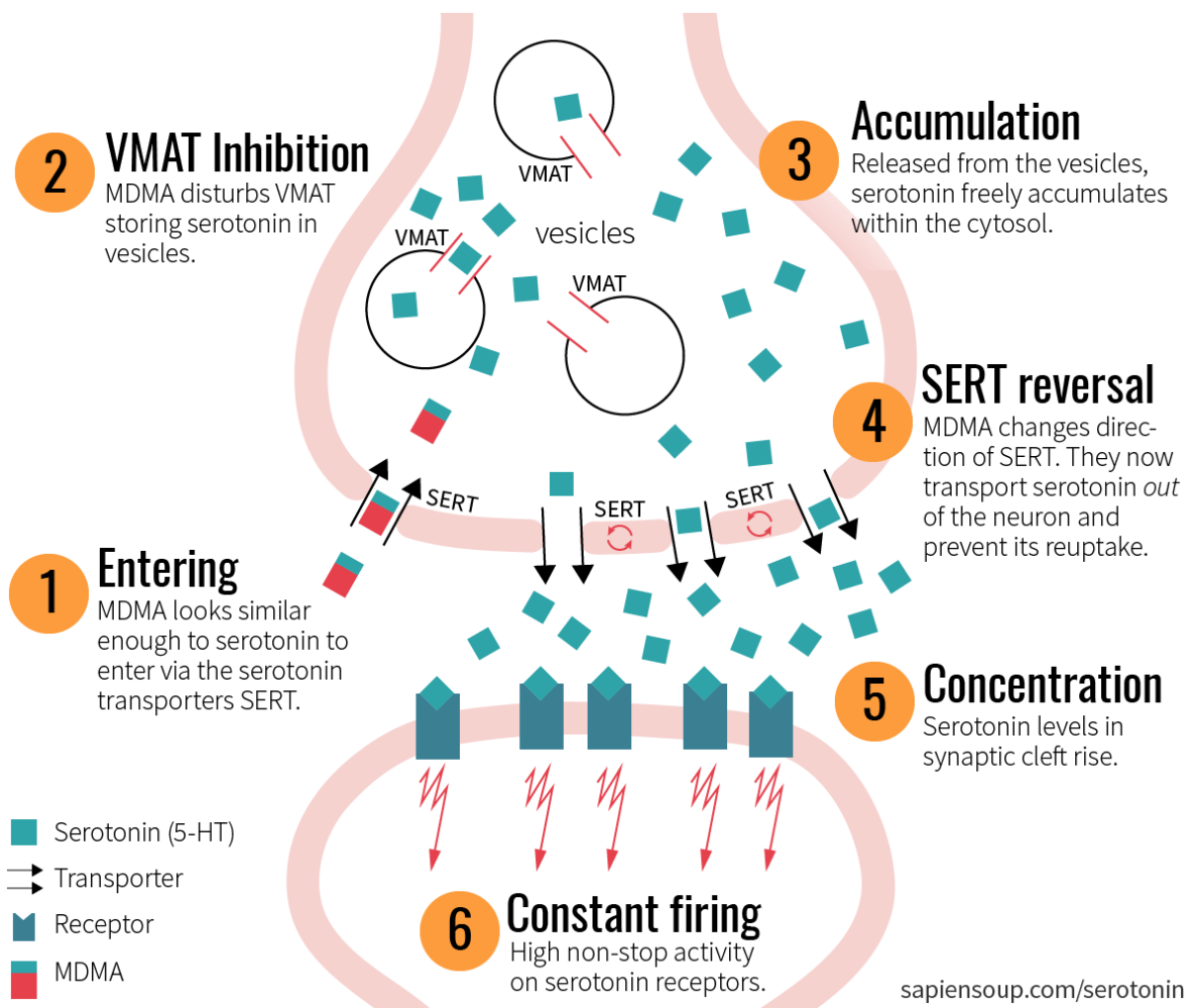


Figure 5. Mécanisme d'action de la MDMA. (1) Entrée dans le neurone pré-synaptique par le SERT. (2) Inhibition de VMAT2 empêchant l'entrée de la sérotonine dans les vésicules. (3) Accumulation de sérotonine dans le cytosol. (4) Inversion du SERT suite à sa phosphorylation, provoquant l'efflux de sérotonine dans la fente synaptique et empêchant sa recapture. (5) Accumulation de sérotonine dans la fente synaptique. (6) Décharge constante du neurone post-synaptique (Rupp). La sérotonine sera dégradée par la MAO. Les systèmes dopaminergique et noradrénergiques sont altérés de manière similaire (inversion du DAT et du NET respectivement ; dégradation par les MAO et la COMT) (97).

d. Antagonistes glutamatergiques

Les anesthésiants dissociatifs les plus étudiés font partie des arylcyclohexylamines. Leur principale action est un antagonisme des récepteurs NMDA (Figure 4b) (98). Ces derniers sont des récepteurs ionotropes excitateurs,

activés par le glutamate et la glycine. D'autres récepteurs au glutamate, les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate) sont activés par la kétamine, par le biais de son action le récepteur NMDA ou par un métabolite actif. Il s'agit également d'un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D₂. D'autres mécanismes, moins importants, peuvent concourir à ses effets, comme un agonisme 5-HT_{2A}, une inhibition de la recapture des monoamines et une inhibition de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (98). Les doses employées sont généralement sub-anesthésiques et non psychédéliques, autour de 0,5 mg/kg (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intra-nasale), mais des doses de plus de 2 mg/kg sont employées dans certaines études et lors d'un usage récréatif (dans ce dernier cas elle est souvent prise par voie intra-nasale ou intra-musculaire, en raison d'une faible biodisponibilité orale).

D'autres molécules possèdent pour principal mode d'action un antagonisme NMDA. La phéncyclidine (PCP) est également une arylcyclohexylamine. Sa pharmacologie est assez proche de celle de la kétamine. Elle se lie aux récepteurs NMDA sur un site dit « site PCP ». 5 à 10 mg suffisent pour une expérience de 4 à 6 heures (80). Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz dont les effets (euphorie, hallucinations...) sont également attribués à l'antagonisme des récepteurs NMDA et durent 2-3 minutes.

e. Terpénoïdes

La salvinorine A est une substance souvent décrite comme dissociative. Elle provient d'une sauge Mexicaine (*Salvia divinorum*, ou *ska María Pastora* en Mazatèque). Elle n'a été découverte par la société occidentale qu'en 1939 et peu étudiée ; on ne sait pas depuis quand son usage traditionnel existe (99). Les feuilles de *Salvia divinorum* peuvent être fumées, mâchées ou ingérées. La salvinorine A agit

par agonisme des récepteurs opioïdes κ et agonisme partiel des récepteurs dopaminergiques D₂, mais n'affecte pas le système sérotoninergique (100). Les effets sont observés dès l'inhalation 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de salvinorine A. Lorsque la plante est fumée, 0,25 à 0,75 g provoquent des effets immédiats durant quelques minutes ; lorsqu'elle est chiquée, 20 à 50 g de feuilles provoquent des effets pendant 30 à 90 minutes.

V. L'expérience psychédélique

a. Généralités

L'expérience psychédélique, ou *trip*, est un état modifié de conscience (EMC ; *altered state of consciousness* ou ASC en Anglais). Ces états peuvent être induits spontanément (rêverie...), physiologiquement (jeûne, sexe), psychologiquement (méditation, hypnose), pathologiquement (troubles neuro-psychiatriques) ou pharmacologiquement. Ils sont définis comme un changement temporaire du schéma global de l'expérience subjective que l'individu identifie comme différent de sa norme dans son état d'éveil actuel. Ce changement doit être qualitatif, et non seulement quantitatif (altération de la vigilance) (101). Des substances psychotropes aux mécanismes différents (sérotoninergique, glutamatergique, opioïde...) peuvent induire des expériences possédant des caractéristiques communes. On retrouve ainsi des effets perceptifs, émotionnels, cognitifs et égoïques (102,103).

b. Caractéristiques perceptives

Des altérations des perceptions très variées peuvent se produire lors de l'expérience psychédélique : intensification perceptive, illusions, hallucinations élémentaires ou plus complexes. Celles-ci sont multimodales et peuvent affecter la vision, l'audition, le toucher, le goût, l'odorat...

L'intensification peut concerner l'intensité lumineuse, les couleurs, les textures, les contours, l'intensité du son, certains goûts comme le sucré (104)... Cette

augmentation de la réactivité aux stimuli peut produire une sensation de « fraîcheur » et de « clarté », donnant l'impression de voir les choses « sous un jour nouveau » en y attribuant plus de sens (105).

Les illusions et distorsions sont fréquemment décrites comme l'impression de pulsation ou de dérive d'éléments de la scène visuelle, une micropsie ou macropsie, la perception auditive de bruissements ou de modifications de sa propre voix, la sensation d'avoir un membre étranger...

Les hallucinations élémentaires vont concerner également tous les sens. Sur le plan visuel sont rapportés des formes géométriques, kaléidoscopiques, bougeant automatiquement, ainsi que des phosphènes ou des taches de couleur (105). La suggestion de scénarios induit une imagerie mentale plus vive et réaliste (106), de même que la musique peut modifier une scène visuelle (107). Ces hallucinations visuelles surviennent surtout les yeux fermés, et peuvent survenir les yeux ouverts en fonction de la dose (104). Des paresthésies, sensations de froid et de chaud sont aussi décrites, surtout au niveau des extrémités.

Les hallucinations complexes sont plus rares, et toujours fonction de la dose. Il s'agit plus fréquemment d'une hallucinose (perception sans objet mais dont la réalité est critiquée) que d'hallucinations vraies (2). Des plantes, animaux, personnes, entités, paysages ou scènes de plus grande ampleur peuvent être visualisés (105). Les hallucinations visuelles complexes ont un contenu plus sémantique et marqué par la mémoire autobiographique (108). Les hallucinations acoustico-verbales complexes telles que des voix sont assez rares.

Les psychodysléptiques peuvent également altérer la perception somatosensorielle (image, taille, position, endroit) (103) et celle du temps (dilatation ou compression du temps, sentiment d'éternité, déroulement non-linéaire, absence de

causalité) (109). Un autre effet connu est la synesthésie : un stimulus va déclencher une seconde expérience concurrente (110). L'association audio-visuelle est la plus fréquente, mais d'autres sens peuvent être affectés, avec parfois plus d'une modalité.

c. Caractéristiques émotionnelles

La prise de substances psychédéliques induit généralement des réactions émotionnelles positives. Les processus affectifs se trouvent intensifiés et l'accès conscient à des souvenirs émotionnellement chargés est facilité (102). Un état d'euphorie peut se manifester par des rires spontanés et incontrôlables, de la fantaisie, un ludisme, une joie exubérante, un sentiment de paix, un hédonisme, voire un émerveillement et une béatitude (103). Sur le plan interpersonnel, des sentiments de confiance, d'empathie, de pardon, d'acceptation, de tendresse, de proximité et de connexion sont rapportés (102).

Bien que la majorité des effets émotionnels des substances psychédéliques soient rapportés comme positifs, des manifestations plus négatives sont également décrites (108). Ces émotions (panique, anxiété) sont plus fréquentes avec des doses plus élevées (2,111). Elles sont généralement associées à un sentiment de perte de contrôle, comme la crainte de devenir fou (112), et sont plus fréquentes chez les personnes ayant des traits de personnalité névrotiques (113). La littérature définit récemment ces manifestations plus comme des expériences éprouvantes (*challenging experiences*) que comme des *bad trips* (mauvais voyage). En effet, des réactions aiguës négatives peuvent être associées à des conséquences autant positives que négatives (114). Ainsi, 7,6 % des sujets ayant vécu une expérience difficile ont recherché de l'aide pour des symptômes psychologiques durables. Paradoxalement, 84 % de ces sujets rapportaient des bénéfices durables de ces expériences ; l'augmentation du bien-être était corrélée positivement au degré de difficulté éprouvée,

mais négativement avec la durée de ces difficultés. Le *Challenging Experience Questionnaire* (CEQ) a été développé pour évaluer la difficulté de ces expériences, ainsi que leur degré d'importance personnelle et de spiritualité (115). Un contexte et environnement soutenant semblent réduire l'incidence de ces réactions, expliquant des taux plus faibles lors d'essais observationnels que lors d'études observationnelles.

d. Caractéristiques cognitives

Plusieurs fonctions cognitives sont altérées durant l'expérience psychédélique, et ces déficits sont majorés avec des doses plus importantes (108). Les fonctions exécutives semblent préservées (102) et les performances semblent moins altérées chez les sujets habitués aux effets de la substance (116). Des études retrouvent ainsi des déficits de l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage associatif, du temps de réaction (102). La capacité d'inhibition semble fréquemment altérée et l'attention est difficilement désengagée d'un stimulus précédent.

D'autres perturbations cognitives sont habituellement associées à la créativité : pensée divergente, activation étendue du réseau sémantique, utilisation de mots ou formules linguistiques inhabituels, attribution de sens à des stimuli perceptifs (102). Le processus primaire de pensée, mode de pensée associé à la créativité (instabilité des images, actions, sentiments ou pensées illogiques ou contradictoires, combinaisons inattendues), peut être induit par le LSD ou la psilocybine (117). Lors de la passation de nombreux tests de créativité, l'association de mots semble plus originale sous l'effet d'une drogue psychédélique (118). Il semble également que les sujets déjà créatifs pourront plus facilement transformer leur expérience en une production créative, tandis que les sujets moins créatifs ne seront pas capables de produire à partir de leur expérience (119).

e. Caractéristiques relatives à l'ego

Depuis les premières expérimentations académiques de la mescaline ont été rapportées des altérations de l'ego, avec une modification de la frontière entre sujet et objet (120). Ce phénomène a été fréquemment décrit depuis, qualifié de dissolution de l'ego (ou de mort, perte, désintégration de l'ego) et est dépendant de la dose (108). Il s'agit d'une altération du sens de soi, expérimentée comme la rupture du caractère subjectif de l'expérience consciente (121). À un niveau basique, on retrouve ainsi un assouplissement de l'ego, avec une meilleure perception des schémas habituels de pensée et de comportement (102). Une dissolution de l'ego plus complète sera perçue comme une perte totale des limites entre soi et le monde. Sont rapportées des sensations d'engourdissement, de non-existence, de désincarnation et d'unité avec l'univers (121).

Les processus mis en jeu seraient, selon Leuner, l'augmentation de la production de stimuli internes, l'activation d'émotions basiques et de souvenirs autobiographiques, régression des fonctions de l'ego et auto-production d'imagerie symbolique et de sens (103). Il distingue un premier niveau « normal et scénique » de dissolution de l'ego avec de faibles doses, et un niveau « fragmentaire ou psychotique » à de plus fortes doses.

Selon Masters et Houston, la dissolution de l'ego est un processus dynamique, comportant 4 niveaux (Figure 6) (122). Au niveau perceptif, niveau le plus fréquent et robuste, les altérations des perceptions (principalement visuelles) produisent une imagerie possédant peu de sens pour le sujet. Au niveau du souvenir-psychodynamique, les visions deviennent plus personnalisées, les frontières entre conscient et inconscient s'effacent, permettant de se remémorer et de revivre des expériences passées. Au niveau symbolique existentiel, l'imagerie et les idées

deviennent plus symboliques. L'engagement émotionnel donne lieu à un « drame symbolique », marqué par des tonalités mythologiques ou rituelles. Ces figures allégoriques permettent une réponse émotionnelle puissante mais calme. Enfin, au niveau de la transcendance de soi complète et profonde, les sujets peuvent s'immerger dans une conscience d'unité, la disparition des limites permettant l'unification de tous les objets. Cette expérience engendre des sentiments d'émerveillement, de sacralité et d'éternité, et laisse l'impression d'une compréhension étendue de la nature et structure de l'univers. Elle peut aussi se présenter par un sentiment de vide intérieur infini, dénué du sens de soi, de toute expérience sensorielle et de pensées distractives.

Ces expériences peuvent être provoquées par des classes de psychédéliques différentes (sérotoninergiques, antiglutamatergiques, κ -opioïdes), et permettent l'étude du sens de soi par les neurosciences cognitives, la psychologie et la philosophie (121). Cette dimension de l'expérience psychédélique semble posséder une valeur pronostique lors de l'utilisation thérapeutique de ces drogues (102).

Enfin, ces effets sont particulièrement importants avec les drogues dites dissociatives. Responsables également d'hallucinations, de modification affectives et cognitives, elles ont la particularité d'induire une déréalisation et dépersonnalisation marquée.

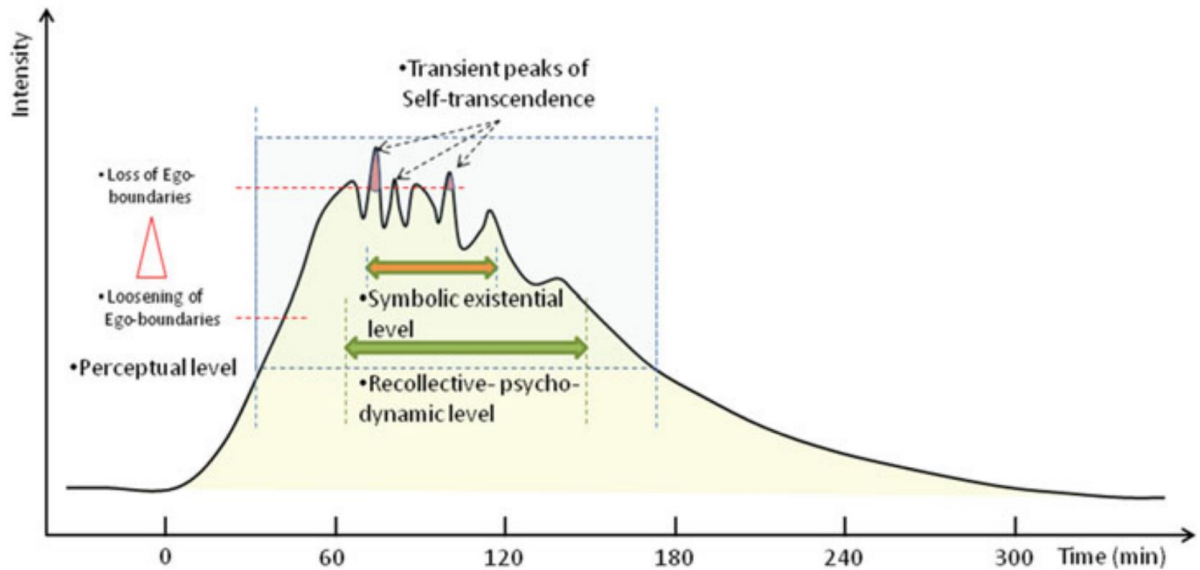


Figure 6. Dynamique temporelle d'une dissolution de l'ego induite par la psilocybine. Niveau symbolique existentiel apparaissant dès le relâchement des limites de l'ego, pics transitoires de quelques secondes à quelques minutes de transcendance de soi après la perte des limites de l'ego (103).

f. Facteurs non pharmacologiques

Bien que la dose soit le facteur qui prédit le mieux la réponse d'un sujet à une substance psychédélique, d'autres variables contribuent à l'effet d'une substance (123). C'est ce que Leary a défini en 1963 comme *set and setting* (124). Le *set* (jeu, ensemble) correspond aux caractéristiques du sujet (personnalité, état d'esprit actuel, préparation...) et le *setting* (cadre, milieu, contexte) correspond aux caractéristiques de l'environnement (physiques, sociales et culturelles), modifiables ou non.

Concernant les caractéristiques démographiques, le genre et le niveau d'éducation ne semblent pas affecter l'expérience. Les sujets les plus jeunes sont plus susceptibles de manifester des réactions désagréables ou anxieuses, et les sujets les plus âgés des expériences mystiques (123). Au niveau de la personnalité, des études rapportent que les sujets les plus cartésiens seraient plus résistants, que les sujets plus extravertis et optimistes y seraient plus sensibles, et que le trait d'absorption

(ouverture aux expériences cognitives, perceptives et imaginaires) augmentait l'intensité de nombreuses dimensions de l'expérience (123). L'humeur actuelle semble plus importante que la personnalité. Ainsi, une activité marquée et l'absence de souffrance psychologique le mois précédant la prise d'une substance psychédélique sont prédictifs d'une expérience plaisante ou mystique, tandis qu'une excitabilité émotionnelle importante au moment de la prise est associée à des expériences plus déplaisantes (123). Les attentes du sujet permettent également de renforcer certaines caractéristiques de l'expérience (103). Enfin, les antécédents de prise de psychédéliques sont associés à de moindres altérations visuelles, une diminution des symptômes somatiques.

Dans le *setting*, l'environnement physique peut influencer l'humeur et les attentes et est facilement modifiable. Le déroulement de la séance devrait se dérouler dans un endroit chaleureux, où le décor, la température, les odeurs et les bruits parasites sont contrôlés, afin d'apporter le plus grand confort et d'éviter la surprise (Figure 7) (125). La présence de personnel permet la réassurance ; il est recommandé d'employer des personnes de chaque sexe, ayant un comportement plus amical qu'investigateur et impersonnel. Un lien de confiance antérieur devrait être établi (125). Des stimuli comme la musique peuvent modifier les émotions ainsi que l'imagerie mentale, en particulier avec un contenu autobiographique (107).



Figure 7. Pièce utilisée lors des recherches actuelles sur les psychédéliques à l'hôpital John Hopkins. Celle-ci, aménagée comme un salon, est esthétiquement plaisante, débarrassée de matériel médical. Le personnel est disponible pour porter assistance si besoin. Le casque permet de diffuser de la musique, et le masque de réduire les distractions et la pression sociale **(125)**.

g. Intensité et durée

L'intensité d'une expérience psychédélique est donc variable, et dépend principalement de facteurs pharmacologiques. De nombreux auteurs ont proposé des échelles simples pour définir l'intensité de cette expérience. Par exemple, Shulgin proposa une échelle en 5 niveaux pour définir la puissance d'une substance à une certaine dose (126). Le niveau (\pm) correspond à une dose seuil, le niveau (+) à quelques effets peu spécifiques, le niveau (++) à une expérience dont la chronologie et la nature peuvent être identifiés sans forcément interrompre les activités quotidiennes, le niveau (+++) à une expérience similaire qu'il est cette fois impossible à réprimer, et enfin le niveau (+++++) à une expérience transcendante.

Ce composant le plus intense de l'expérience psychédélique est, depuis les années 1960, souvent décrit comme une expérience paroxystique (*peak experience*). Ce concept fut développé par Abraham Maslow, un psychologue américain qui propulsa la psychologie humaniste en Amérique et créa l'école de psychologie transpersonnelle (127). Il décrit l'expérience paroxystique comme une « expérience rare, excitante, profondément émouvante, exaltante, enrichissante, qui génère une perception avancée de la réalité, et qui peut même être mystique et magique dans ses effets sur l'expérimentateur ». Elle peut être vécue lors d'activités de tout type. Selon Pahnke, les expériences psychédéliques paroxystiques partagent avec d'autres types d'expériences mystiques non induites par la drogue le sentiment d'unité, la transcendance du temps et de l'espace, une humeur ressentie comme profondément positive, un sentiment de sacralité, une qualité noétique (révélation, source d'un état de connaissance), une paradoxalité, une ineffabilité, une fugacité et des changements persistants positifs (128).

Différentes substances psychédéliques, à différentes doses, vont provoquer cette expérience d'intensité variable pendant une durée allant de quelques minutes à un voire plusieurs jours. Après ces effets aigus, liés à l'action pharmacologique directe du produit, de nombreux auteurs définissent une période d'*afterglow* (« lueur d'après », dernières lueurs du jour) (Figure 8) (129). Durant ces quelques semaines, l'humeur est « élevée et énergétique, avec une certaine liberté des préoccupations antérieures, de la culpabilité et l'anxiété » (128). Cette période reste propice à l'intervention psychothérapeutique. Une étude a ainsi montré l'augmentation de l'optimisme et la flexibilité cognitive pendant au moins 2 semaines après une prise de LSD (130).

Lorsque cette période prend progressivement fin, on peut encore observer des effets persistant des mois ou des années après la prise du produit. Quelques études ayant pu suivre des sujets à long terme ont montré une augmentation du bien-être, de la satisfaction de la vie, de la résolution créative de problèmes et de l'ouverture d'esprit, ainsi qu'une attitude plus positive à l'égard des EMC, de la relation à la nature et des expériences esthétiques (102,103).



Figure 8. Caractéristiques temporelles de l'expérience psychédélique. Une expérience paroxystique peut se produire lors de l'intoxication. Une période d'*afterglow* peut persister jusqu'à un mois, et des modifications durables peuvent être observées (129).

h. Evaluation

Afin d'évaluer les caractéristiques de l'expérience psychédélique, plusieurs questionnaires ont été mis au point. Les trois questionnaires les plus utilisés sont le *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ), la *Hallucinogen Rating Scale* (HRS) et le *5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale* (5D-ASC).

Le MEQ a été développé en 2012 (131) à partir d'un questionnaire mis au point par Pahnke en 1963 pour l'expérience du Vendredi Saint (46). Des 100 items initiaux, 30 ont été retenus. Ils sont regroupés en 4 facteurs évaluant l'expérience mystique classique : unité, qualité noétique et sacralité (F1), humeur positive (F2), transcendance du temps et de l'espace (F3) et ineffabilité (F4). Ce questionnaire présente une forte corrélation avec le *Hood's Mysticism Scale* (HMS), un autre questionnaire utilisé pour évaluer le mysticisme (132).

La HRS a été développée en 1994 par Strassman lors de ses études sur la DMT (2). Sa version la plus récente comporte 99 items, regroupés en 6 facteurs : Somesthésie, Affect, Perception, Cognition, Volition. Une analyse ultérieure a groupé les 5 premiers facteurs en un seul (133). Elle a depuis été utilisée dans des études employant la psilocybine, l'ayahuasca, la MDMA, la kétamine...

La 5D-ASC est une des échelles les plus utilisées aujourd'hui. Elle a été développée par Dittrich depuis 1985 (134). Selon Dittrich, l'expérience psychédélique peut être évaluée avec 94 items selon 5 facteurs : OBN (infinité océanique), DED (crainte d'une dissolution de l'ego), VRS (restructuration visionnaire), AUÀ (altérations auditives) et VIR (réduction de la vigilance). Une analyse de Studerus a proposé de diviser les 3 premiers facteurs en 11 dimensions de second ordre : anxiété, altération du contrôle et de la cognition (DED), expérience d'unité, insight, expériences spirituelles, béatitude (OBN), désincarnation (DED/OBN), imagerie élémentaire, imagerie complexe, synesthésies audio-visuelles, changement de sens des percepts (VRS) (135). Ces 11 dimensions permettent de mieux différencier des substances de différents groupes (Figure 9).

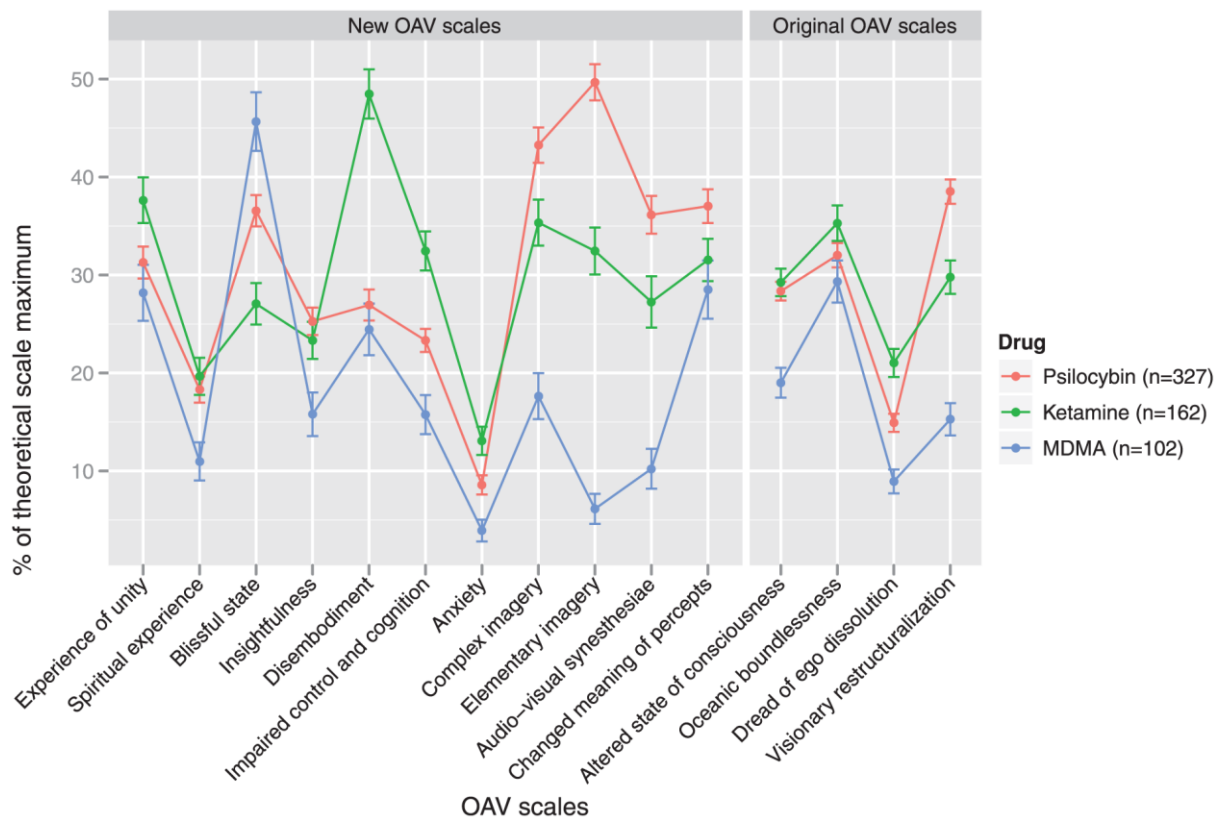


Figure 9. Comparaison entre l'ancienne et la nouvelle version de la 5D-ASC. Un psychédélique classique (psilocybine), un dissociatif (kétamine) et un empathogène (MDMA) sont représentés. La nouvelle version à 11 dimensions (à gauche) permet de mieux différencier ces classes que la version originale à 5 dimensions (à droite) (135).

i. Psychothérapie assistée par psychédéliques

Les substances psychédéliques ne sont donc pas qu'inductrices d'hallucinations, mais semblent également responsables d'effets positifs sur les émotions, les cognitions et le concept de soi, dans des degrés d'intensité variables. Depuis leur découverte, elles ont donc suscité l'intérêt des expérimentateurs, des cliniciens et des chercheurs comme potentiel outil thérapeutique. L'expérience du sujet n'étant pas seulement d'origine pharmacologique (dépendante de la molécule, de sa dose et de facteurs personnels), il parut rapidement important d'intervenir sur le contexte (*setting*) afin d'en modifier les conséquences. Dans le champ de la santé mentale, la psychiatrie est une des interventions possibles. Deux types principaux de psychothérapie assistée

par psychédéliques émergèrent : la thérapie psycholytique et la thérapie psychédélique.

Le terme de « thérapie psycholytique », « qui dissout l'âme », a été proposé pour la première fois par Sandison en 1963 (136). Ce courant psychothérapique se basait principalement en Europe, plongeant ses racines dans une approche psychodynamique. Des doses alors considérées comme faibles de psychédéliques (de 50 à 200 μg de LSD par exemple) étaient administrées de manière régulière (toutes les 1 à 2 semaines), pendant plusieurs mois à années. Ces effets psychédéliques légers permettaient de faciliter le relâchement des mécanismes de défense, la reviviscence et l'abréaction de souvenirs d'enfance, une décharge émotionnelle et un approfondissement de l'insight, ainsi que l'amélioration de la relation thérapeutique, notamment par l'intensification du transfert et du contre-transfert (129). De manière analogue à la psychanalyse, ce type de thérapie était indiqué dans les troubles névrotiques et psychosomatiques (52).

La thérapie psychédélique était plus utilisée en Amérique du Nord, pour des troubles anxieux en lien avec la mort ou les addictions. Dans ce cas, des doses de psychédéliques plus importantes (de 250 à 800 μg de LSD par exemple) étaient administrées dans un cadre sécurisé. La procédure consistait en trois phases : la préparation, la séance de thérapie psychédélique, et l'intégration (129). La préparation permettait de construire une alliance thérapeutique, de découvrir les problèmes du patient, et d'analyser la structure de sa personnalité. La séance assistée par psychédélique était guidée par deux psychothérapeutes, dans un environnement agréable, et accompagnée de musique. Les thérapeutes adoptent le plus souvent une approche centrée sur la personne, non directive. Enfin, l'intégration, ne durant généralement pas plus de quelques semaines, consistait en des entretiens sans

drogue afin de donner un sens à l'expérience psychédélique (129). La substance psychédélique n'était administrée qu'une ou quelques fois, en général jusqu'à ce qu'une expérience paroxystique soit induite. Il était attendu de cette expérience paroxystique de modifier les systèmes de croyance du patient, ainsi que sa perception de lui-même, des autres et de l'environnement.

Ces deux types de thérapie différaient donc par les doses, la fréquence d'administration et les effets attendus (Tableau II). Depuis, l'approche se montre plus intégrative. Stanislav Grof, par exemple employait une approche « psychédélytique », associant des séances d'inspiration psycholytique et d'autres plus psychédéliques (52).

Tableau II. Comparaison des thérapies psycholytiques et psychédéliques.

Traduit de Majić (129).

	Thérapie psycholytique	Thérapie psychédélique
Dose	Faible (équivalent 30-200 µg de LSD)	Elevée (équivalent 200-1500 µg de LSD)
Effets psychologiques	Images symboliques, régression, transfert	Expériences cosmiques et mystiques, d'unité et d'extase
Mécanisme d'action	Activation et approfondissement du processus psychanalytique	Théorie novatrice, similarités avec l'expérience religieuse
Nombre de séances	Nombreuses séances	Peu de séances (jusqu'à induction d'une expérience d'intensité maximale)
Préparation et contexte	Discussion analytique du matériel amené en séances individuelles et de groupe	Préparation suggestive, aménagement du cadre et de l'ambiance sonore. Pas de discussion détaillée de l'expérience vécue
Intégration dans la réalité	Epreuve de réalité, tentative d'adapter l'expérience dans la vie quotidienne	Adaptation à la réalité non désirée, fixation de l'expérience
Indications	Névroses, troubles psychosomatiques	Dépendance à l'alcool ou à d'autres produits, anxiété et dépression en fin de vie
Contre-indications	Troublé lié à l'alcool, psychose	Psychose ?

OBJECTIFS

Des molécules appartenant à des classes chimiques et pharmacologiques différentes présentent des similarités dans l'état modifié de conscience qu'elles induisent : l'expérience psychédélique. Les modifications émotionnelles, cognitives et de la perception de soi qui caractérisent cette expérience peuvent être utilisées afin d'améliorer le bien-être et de traiter certains troubles psychiatriques et addictifs. L'étude de ces substances a repris depuis le début du XXI^{ème} siècle, mais cette littérature émergente est encore peu diffusée.

Afin de dresser un état des lieux des études psychédéliques en santé mentale, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour réunir et synthétiser les essais dans lesquels une substance psychédélique est administrée à des patients souffrant de troubles mentaux afin d'en évaluer l'efficacité. Notre but était de décrire, dans chacun des troubles inclus, l'efficacité de la molécule étudiée, le contexte psychothérapeutique et l'éventuelle incidence de l'expérience psychédélique.

MATERIELS ET METHODES

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant la méthodologie PRISMA (137). La base de données MEDLINE a été explorée avec l'algorithme ("*psychedelic*" OR "*hallucinogen*") AND ("*therapy*" OR "*therapeutic*" OR "*treatment*") via le moteur de recherche PubMed.

Aucun auteur n'a été contacté afin d'obtenir ou de confirmer des résultats. Le protocole de cette revue n'a pas été publié au préalable. Ce travail n'a bénéficié d'aucune aide, financière ou autre.

Les articles ont été sélectionnés sans filtre d'ancienneté jusqu'au 19 Avril 2018.

Les critères d'éligibilité étaient :

- Population : sujets souffrant d'un trouble psychiatrique ou lié à l'usage d'une substance, sans limite de sexe ou d'âge.

- Intervention : utilisation à visée thérapeutique d'une substance psychédélique : agents sérotoninergiques (MDMA incluse), antagonistes NMDA, agonistes opioïdes κ , avec ou sans psychothérapie. Le cannabis et les cannabinoïdes n'ont pas été inclus en raison de leurs effets psychodysléptiques légers et inconstants, et de l'existence de nombreuses revues de la littérature à leur sujet (138).

- Critère de jugement : critère d'efficacité de l'intervention sur un trouble défini.

- Design de l'étude : essai interventionnel, longitudinal et prospectif.

- Au vu du faible nombre d'études, la comparaison à un placebo ou à une substance active (et par conséquent la randomisation des groupes) n'était pas un critère nécessaire.

Le processus de sélection des articles est présenté en Figure 10. Une première sélection était effectuée par la lecture du titre et du résumé. Pendant cette phase, les

articles étaient exclus si le titre ou le résumé ne correspondait pas au sujet de la revue (trouble neurologique, trouble mal défini, utilisation récréative de substances psychédéliques...), si le résumé était indisponible, si l'étude était observationnelle, ou s'il s'agissait d'un cas clinique, d'une série de cas, ou d'une revue de la littérature. Les articles étaient ensuite lus intégralement, et exclus s'ils ne remplissaient pas complètement les critères d'éligibilité. L'absence de relecture par un comité scientifique était également un critère d'exclusion. De plus, les références des revues exclues ont été parcourues, et les articles rencontrant les critères d'éligibilité ont également été inclus.

Les données extraites des articles inclus concernaient l'échantillon recruté (pathologie, nombre de sujet), la substance étudiée (nom, posologie, nombre de prises), l'éventuelle présence d'un groupe contrôle et les résultats principaux.

Les résultats de ces études étaient ensuite résumés afin de permettre une synthèse narrative. Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison de la diversité des populations et substances étudiées.

Enfin, chaque item de la liste de contrôle PRISMA a été vérifié et reporté (Annexe 3).

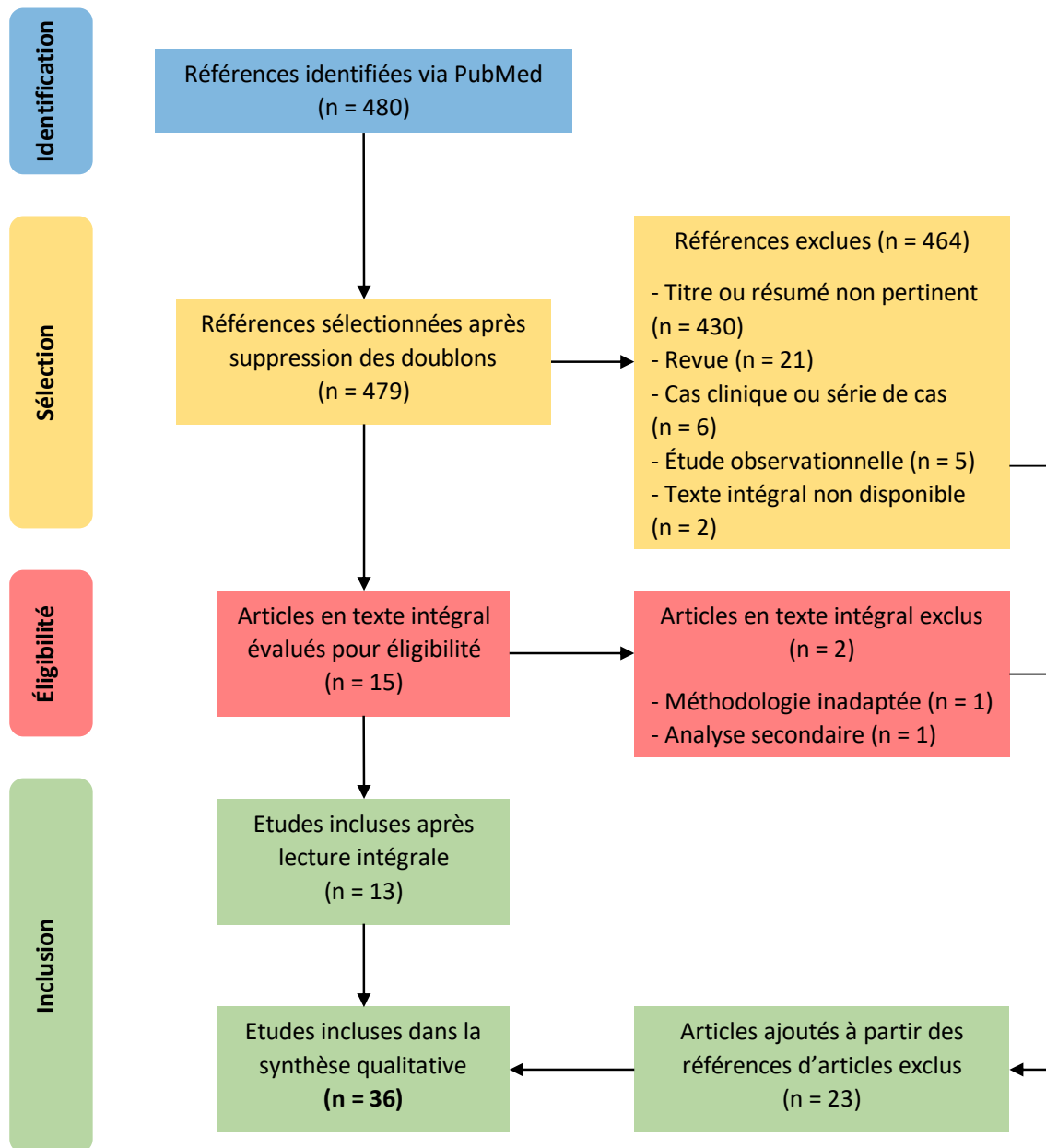


Figure 10. Diagramme de flux de la revue de littérature.

RESULTATS

I. Sélection des articles

La recherche dans la base de données MEDLINE offrait 480 résultats, dont un doublon. 464 de ces résultats ont été exclus, principalement car le titre ou le résumé ne correspondaient pas à l'objet de cette revue : utilisation récréative de drogues psychédéliques, utilisation de la kétamine en anesthésie, études pré-cliniques ou chez le volontaire sain, tolérance de ces substances... Des 15 articles retenus en texte intégral, 1 a été exclu en raison d'une méthodologie ne répondant pas à l'objectif initial, et 1 a été exclu car il s'agissait d'une analyse secondaire d'une autre étude incluse. Enfin, 23 articles ont pu être ajoutés en parcourant les références de revues ou méta-analyses récentes, ainsi que d'une étude déjà incluse. Au total, 36 études originales évaluant l'efficacité d'une substance psychédélique en santé mentale ont été incluses et sont synthétisées dans le Tableau III.

La méthodologie et les principaux résultats de ces études sont présentés en fonction de la pathologie étudiée : dépression, anxiété de fin de vie, trouble de stress post-traumatique, trouble obsessionnel compulsif, et addictions à l'alcool, au tabac, à l'héroïne et à la cocaïne.

Tableau III. Synthèse des études incluses en fonction de la pathologie et de la substance étudiées.

	Kétamine	Psilocybine	LSD	MDMA	Ayahuasca	DPT	Total
Dépression	Berman et al., 2000 Zarate et al., 2006 Diazgranados et al., 2010 Murrrough et al., 2013 Sos et al., 2013 Lai et al., 2014 Lapidus et al., 2014 Loo et al., 2016	Carhart-Harris et al., 2016 Carhart-Harris et al., 2018	∅	∅	Osório et al., 2015 Sanchez et al., 2016	∅	12
Anxiété en fin de vie	∅	Grob et al., 2011 Griffiths et al., 2016 Ross et al., 2016	Gasser et al., 2014	∅	∅	Richards et al., 1980	5
Trouble de stress post-traumatique	∅	∅	∅	Bouso et al., 2008 Mithoefer et al., 2011 Mithoefer et al., 2013 Oehen et al., 2013	∅	∅	4
Trouble obsessionnel	∅	Moreno et al., 2006	∅	∅	∅	∅	1
Addiction à l'alcool	Krupitsky et Grinenko, 1997	Bogenschutz et al., 2015	Smart et al., 1966 Hollister et al., 1969 Ludwig et al., 1969 Bowen et al., 1970 Pahnke et al., 1970	∅	∅	∅	7
Addiction à l'héroïne	Krupitsky et al., 2002 Krupitsky et al., 2007	∅	Savage et McCabe, 1973	∅	∅	∅	3
Addiction au tabac	∅	Johnson et al., 2014 Johnson et al., 2017	∅	∅	∅	∅	2
Addiction à la cocaïne	Dakwar et al., 2014 Dakwar et al., 2017	∅	∅	∅	∅	∅	2
Total	13	9	7	4	2	1	36

∅ : absence d'article publié

II. Efficacité des substances psychédéliques dans la dépression

(Tableau IV)

Douze études ont évalué l'efficacité d'une substance psychédélique en tant qu'antidépresseur, dans le cadres de troubles dépressifs ou de troubles bipolaires. La littérature la plus abondante concernait l'efficacité de la kétamine (139–146), avec 8 études incluses. Une équipe anglaise de recherche a publié 2 études évaluant l'efficacité de la psilocybine (147,148), et une équipe brésilienne a publié 2 études évaluant l'efficacité de l'ayahuasca (149,150).

a. Kétamine et dépression

Un premier essai a suggéré en 2000 qu'une seule administration intraveineuse de kétamine était susceptible d'induire un effet antidépresseur marqué, d'installation rapide (quelques heures après la perfusion) et durant plusieurs jours (145). D'autres études ont été menées dès 2006, principalement aux États-Unis, mais également en République Tchèque et en Australie. La plupart de ces études étaient conçues en cross-over, une seule présentant deux bras parallèles (141). La kétamine y était comparée soit à un placebo pur, c'est-à-dire à une solution saline, soit à un placebo impur ou « actif », qu'est le midazolam (une benzodiazépine possédant un profil pharmacocinétique similaire à la kétamine).

Toutes ces études ont montré une efficacité antidépressive de la kétamine, d'apparition rapide après l'administration. Ainsi, Diazgranados et al. ont rapporté une taille d'effet modérée de $d = 0,52$ (IC95%[0,28-0,76]) 40 minutes seulement après l'administration intraveineuse lente de kétamine (139). Cet effet était plus marqué dans les 24 à 72 heures suivant l'administration, qu'il soit mesuré par les modifications d'échelles cliniques telles que la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) (151) et la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (152), ou par le taux de

réponse ou de rémission. En revanche, seules 2 études ont rapporté encore des résultats significatifs une semaine après l'administration de la kétamine (140,144). Il semble donc que l'effet antidépresseur de la kétamine soit rapide, mais ne se maintienne pas dans le temps.

La plupart de ces études ont étudié l'efficacité antidépressive de la kétamine chez des patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé, dans le cadre d'une dépression « unipolaire ». Deux études ont montré des résultats positifs chez une population souffrant d'un trouble dépressif caractérisé récurrent ou persistant (141,145), et une autre étude des résultats similaires dans le cadre d'un trouble bipolaire(139). Deux études en ont montré l'efficacité dans un contexte de résistance à au moins 2 ou 3 antidépresseurs (140,141).

Deux études ont exploré l'effet de la kétamine à des doses inférieures à 0,5 mg/kg, posologie usuellement utilisée (142,146). Un effet antidépresseur a ainsi été rapporté dès l'administration unique de 0,1 mg/kg. Une relation dose effet a également été démontrée dans ces études, entre la posologie ou la concentration plasmatique d'une part, et l'effet antidépresseur ou les effets indésirables d'autre part.

Seules deux études ont utilisé des voies d'administration différentes de la voie intraveineuse : intranasale pour l'une (143), intramusculaire et sous-cutanée pour l'autre (146). Les voies intranasale et sous-cutanée semblaient présenter un rapport efficacité/tolérance bénéfique, avec une diminution des symptômes psychotiques ou dissociatifs induits par la kétamine et des perturbations hémodynamiques (élévation du rythme cardiaque et de la tension artérielle) lors de l'administration.

Enfin, l'expérience psychédélique provoquée par la kétamine est peu étudiée dans ces études, la plupart d'entre elles cherchant même à minimiser l'altération de la conscience. Seule une étude a évalué l'association entre symptômes psychotiques

aigus et efficacité antidépressive (144). La modification de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (153) 30 minutes après l'administration y était corrélée négativement à la modification de la MADRS à 7 jours ($r = -0,40$, $p = 0,04$) ; une simple tendance était observée à 24 heures ($p = 0,06$) et à 4 jours ($p = 0,07$).

b. Psilocybine et dépression

Une équipe de recherche anglaise a publié 2 études évaluant l'efficacité de la psilocybine dans la dépression. L'échantillon était constitué de personnes souffrant d'un trouble dépressif unipolaire résistant à au moins 2 antidépresseurs prescrits à pleine dose pendant au moins 6 semaines. La première étude se présentait comme une étude de faisabilité, ayant inclus 12 sujets, suivis pendant 3 mois, avec un critère de jugement primaire à 1 semaine (148). La seconde a recruté 20 patients (dont les 12 de la première étude), suivis pendant 6 mois, avec un critère de jugement primaire à 5 semaines (147). Le traitement antidépresseur était arrêté au moins deux semaines avant la première dose. Les participants bénéficiaient d'un soutien psychologique à trois périodes : préparation (information, alliance), soutien en phase aigüe et péri-aigüe (écoute empathique, réassurance), et intégration (écoute, interprétations possibles du contenu de l'expérience, conseils). La première dose de 10 mg permettait de s'assurer de la bonne tolérance du patient, avant l'administration de 25 mg de psilocybine per os.

Les principaux résultats de ces études étant positifs, seule la seconde sera détaillée ici. Cet essai a été conçu de manière ouverte et non-contrôlée ; les mesures longitudinales ont donc été comparées à la ligne de base. La diminution du *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS) (154) à 5 semaines était significative, avec une taille d'effet élevée ($-9,2$ points ; $IC_{95\%}[-11,8 - -6,6]$; $p < 0,001$; $d = 2,3$). Cet effet significatif ($p < 0,001$) était retrouvé de 1 semaine ($d = 2,1$) à 6 mois ($d = 1,6$)

après l'administration. À 5 semaines, sur ces 20 sujets, 9 rencontraient les critères de réponse, et 4 ceux de rémission. Aucun patient n'a nécessité la réintroduction d'un traitement antidépresseur. Les mesures évaluant l'anxiété, l'anhédonie et le fonctionnement global étaient également améliorées.

Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté. La plupart de ces événements se produisaient durant l'expérience psychédélique et n'excédaient pas quelques minutes : anxiété (n = 15), nausée (n = 5), paranoïa (n = 3), mutisme (n = 1). Huit participants ont également rapporté des céphalées n'excédant pas un ou deux jours. Aucun de ces participants n'a souffert d'hallucinations au décours de l'expérience.

Enfin, la qualité de l'expérience psychédélique aiguë permettait de prédire la réduction des symptômes dépressifs. Les participants ont complété le 5D-ASC après chaque dose de psilocybine. Les facteurs *insight* ($r = -0,57$; $p < 0,001$) et *expérience d'unité-expérience spirituelle-béatitude* (USB) ($r = -0,49$; $p < 0,001$) étaient corrélés négativement au QIDS à 5 semaines.

c. Ayahuasca et dépression

Une équipe brésilienne a publié deux articles à propos de l'efficacité de l'ayahuasca dans la dépression (149,150). Les patients étaient hospitalisés pendant deux semaines, hospitalisation au cours de laquelle le traitement antidépresseur était arrêté. Un breuvage d'ayahuasca était préparé par le *Santo Daime* (mouvement religieux synchrétique brésilien) et contrôlé par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse. Une dose de 2,2 mL/kg était administrée à chaque patient, soit un total de 96 à 160 mg de DMT et 25 à 42 mg d'harmine. Cette intervention se déroulait en milieu hospitalier, de manière individuelle, et n'était pas accompagnée de psychothérapie. Ces deux essais étaient ouverts et non-contrôlés.

La première étude a exploré l'efficacité de l'ayahuasca chez 6 patients présentant un épisode dépressif (149). Les modifications de la HAM-D étaient significatives à 1 jour, 7 jours et 21 jours, avec un maximum à 7 jours (diminution de 72 % ; $p = 0,01$). Les modifications de la MADRS étaient similaires, dès 3 heures, avec une diminution à 7 jours atteignant 82 % ($p = 0,001$). La seconde étude a étendu ces résultats chez 17 sujets souffrant d'un trouble dépressif récurrent (150). Les diminutions de ces scores étaient significatives pour toutes les mesures jusqu'à 21 jours ($p < 0,001$), dès 80 minutes pour la HAM-D et 40 minutes pour la MADRS.

La tolérance de ce traitement était satisfaisante, la moitié (50 et 47 %) des patients ayant présenté des vomissements, événement fréquent dont ils avaient été informés. Aucune différence significative n'a été retrouvée en faveur d'un virage maniaque.

Enfin, dans l'étude de Sanches, une tomographie par émission monophotonique (SPECT) a été réalisée avant et 8 heures après l'administration de l'ayahuasca, soit après la phase aigüe (150). Une activation significative ($p < 0,01$) était retrouvée au niveau du nucleus accumbens gauche, de l'insula droite et du cortex cingulaire subgénéral droit.

Tableau IV. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses dans la dépression.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Berman et al., 2000 (145)	n = 9 8 TDR 1 TB	Kétamine IV, 0,5 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (NaCl IV)	Diminution significative de la HAM-D à 240 minutes, 24 heures, et maximale à 72 heures (-14 ± 10 points vs. 0 ± 12) Retour à la ligne de base en 1-2 semaines
Zarate et al., 2006 (140)	n = 18 EDC résistant à ≥ 2 AD, HAM-D ≥ 18	Kétamine IV, 0,5 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (NaCl IV)	Diminution significative de la HAM-D de 110 minutes à 7 jours Taille d'effet élevée après 24 heures (d = 1,46 ; IC95%[0,91-2,01]) et modérée à large après 1 semaine (d = 0,68 ; IC95%[0,13-1,23]) 71 % de réponse et 29 % de rémission
Diazgranados et al., 2010 (139)	n = 18 TB I ou II, non-réponse au traitement, MADRS ≥ 20, durée ≥ 4 semaines	Kétamine IV, 0,5 mg/kg Maintien du thymo-régulateur	Non	Cross-over Placebo (NaCl IV)	Diminution significative de la MADRS de 40 minutes à 3 jours, et maximale à 48 heures (d = 0,80 ; IC95%[0,55-1,04]) 71 % de réponse, pour une durée moyenne de 6,8 ± 1,4 jours
Murrough et al., 2013 (141)	n = 72 TDR ou TDP, EDC résistant à ≥ 3 AD, IDS-C ≥ 32	n = 47 Kétamine IV, 0,5 mg/kg	Non	Parallèle n = 32 Placebo (midazolam IV, 0,045 mg/kg)	Diminution significative de la MADRS à 24 heures (-7,95 points ; IC95%[3,20-12,71] ; d = 0,81)
Sos et al., 2013 (144)	n = 30 EDC, MADRS ≥ 20	Kétamine IV, 0,46 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (NaCl IV)	Diminution significative de la MADRS de 1 (-5,7 points ; IC95%[-3,4 - -7,9] ; d = 0,62) à 7 jours Corrélation négative entre les

					modifications de la BPRS et la MADRS, significative à 7 jours ($r = -0,40$, $p = 0,04$)
Lai et al., 2014 (142)	n = 4 EDC, non réponse à ≥ 1 AD, MADRS ≥ 20 , durée ≥ 4 semaines	Kétamine IV, 4 injections à 0,1 ; 0,2 ; 0,3 et 0,4 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (NaCl IV)	75 % de réponse dans les 72 heures, dont 50 % dès 0,01 mg/kg Relation dose-effet pour l'effet antidépresseur chez un sujet, et pour les effets indésirables chez tous les sujets Rechute à une semaine pour tous les sujets
Lapidus et al., 2014 (143)	n = 20 EDC, non-réponse à ≥ 1 AD, IDS-C ≥ 30	Kétamine IN 50 mg	Non	Cross-over Placebo (NaCl IN)	Différence significative de la MADRS à 24 heures ($-7,6 \pm 3,7$ points) en comparaison au placebo 44 % de réponse à 24 heures Peu d'effets psychotomimétiques, dissociatifs ou hémodynamiques
Loo et al., 2016 (146)	n = 15 EDC, non-réponse à ≥ 1 AD, MADRS ≥ 20 , durée ≥ 4 semaines	Kétamine IV (n = 4), IM (n = 5) ou SC (n = 6), 5 injections à 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 et 0,5 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (midazolam IV, IM ou SC, 0,01 mg/kg)	80 % de réponse ou rémission au cours de l'étude (7 jours), avec une rechute après une durée moyenne de 23,2 jours Relation dose-effet pour l'effet antidépresseur, les effets indésirables et la concentration plasmatique Efficacité similaire pour les voies IV, IM et SC Moins d'effets indésirables avec la voie SC
Carhart-Harris et al., 2016 (148)	n = 12 EDC résistant à ≥ 2 AD, HAM-D ≥ 16	Psilocybine PO, J0 : 10 mg, J7 : 25 mg	Thérapie de soutien	Non	Diminution significative du QIDS de 1 semaine ($-11,8$, points ; IC95% $[-9,15 - -14,35]$; $p = 0,002$,

					g = 3,1) à 3 mois après la seconde dose, maximale à 2 semaines Effets indésirables modérés et transitoires
Carhart-Harris et al., 2018 (147)	n = 20 EDC résistant à ≥ 2 AD, HAM-D ≥ 16	Psilocybine PO, J0 : 10 mg, J7 : 25 mg	Thérapie de soutien	Non	Diminution significative du QIDS de 1 semaine (d = 2,2 ; p < 0,001) à 6 mois après la seconde dose (d = 1,4 ; p < 0,001) 9 réponses et 4 rémissions à 5 semaines Amélioration de l'anxiété, de l'anhédonie et du fonctionnement Bonne tolérance Altération de l'état de conscience prédictive de la modification du QIDS à 5 semaines
Osório et al., 2015 (149)	n = 6 EDC	Ayahuasca PO, 2,2 mL/kg, soit : DMT : 1,76 mg/kg, harmine : 0,46 mg/kg	Non	Non	Diminution significative de la HAM-D de 1 à 21 jours après l'administration, maximale à 7 jours (-72 % ; p = 0,01) Diminution significative de la MADRS de 180 minutes à 21 jours après l'administration, maximale à 7 jours (-82 % ; p = 0,001)
Sanches et al., 2016 (150)	n = 17 TDR	Ayahuasca PO, 2,2 mL/kg, soit : DMT : 1,76 mg/kg, harmine : 0,46 mg/kg	Non	Non	Diminution significative de la HAM-D de 80 minutes (p < 0,01) à 21 jours (p < 0,001) après l'administration Diminution significative de la MADRS de 40 min (p < 0,01) à 21 j (p <

					0,001) après l'administration
					Activation significative du nucleus accumbens gauche, de l'insula droite et du cortex cingulaire subgénéral droit en SPECT

AD : antidépresseur ; d : d de Cohen ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; g : g de Hedges ; HAM-D : *Hamilton Depression Rating Scale* ; IDS-C : *Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating* ; IM : intramusculaire ; IN : intranasal ; IV : intraveineux ; MADRS : *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* ; PO : per os ; QIDS : *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* ; SC : sous-cutané ; SPECT : tomographie par émission monophotonique ; TB : trouble bipolaire ; TDP : trouble dépressif persistant ; TDR : trouble dépressif résistant

III. Efficacité des substances psychédéliques dans l'anxiété en fin de vie (Tableau V)

Cinq études ont évalué l'efficacité de substances psychédéliques dans l'anxiété en fin de vie. Le point commun de ces études était de rassembler une population souffrant de symptômes anxieux ou dépressifs dans le cadre d'une maladie grave, mettant en jeu le pronostic vital, et principalement des cancers. Toutes ont utilisé des agents sérotoninergiques : la psilocybine pour 3 d'entre elles (155–157), le LSD pour une quatrième (158), et la DPT pour la dernière (159).

a. Psilocybine et anxiété de fin de vie

Une étude pilote a été publiée en 2011 afin d'explorer la sécurité et l'efficacité de la psilocybine dans l'anxiété chez des patients souffrant d'un cancer avancé (157). Douze patients souffrant d'un trouble de stress aigu, trouble anxieux généralisé, trouble de l'adaptation avec anxiété ou d'une anxiété due au cancer, d'apparition secondaire au cancer, ont été inclus. La psilocybine était administrée sous forme de gélules à 0,2 mg/kg, et comparée en cross-over à 250 mg de niacine, une vitamine provoquant des réactions physiologiques modérées et transitoires. Une élévation de

la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique et systolique a été constatée, mais était transitoire et n'a pas nécessité d'intervention médicale. L'expérience n'a pas induit de détresse psychologique majeure. Il n'y avait pas de différence significative entre psilocybine et placebo pendant les deux premières semaines. Comparés aux scores de base, la sous-échelle Trait du *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (160) montrait une amélioration significative de l'anxiété à 1 et 3 mois, et le *Beck Depression Inventory* (BDI) (161) une amélioration significative à 6 mois.

Griffiths et al. ont comparé une haute dose de psilocybine (30 mg pour 3 participants, 22 mg pour les suivants) à une dose faible (3 mg, ramenée à 1 mg, ne provoquant pas d'effets psychodysléptiques) chez des patients présentant un trouble anxieux et/ou dépressif dans le cadre d'un cancer avancé (156). Les mesures d'anxiété et de dépression retrouvaient toutes une amélioration significative ($p < 0,001$) entre la ligne de base et l'évaluation à 6 mois, avec des tailles d'effet modérées à élevées allant jusqu'à $d = 2,98$ pour la HAM-D. Plus spécifiquement, on retrouvait 92 % de réponse antidépressive à 5 semaines, contre 32 % pour la faible dose, et 76 % contre 24 % pour la réponse anxiolytique. Cet effet se maintenait à 6 mois après la forte dose avec 79 % de réponse antidépressive (dont 71 % de rémission) et 76 % de réponse anxiolytique (dont 63 % de rémission). Enfin, l'expérience mystique telle qu'évaluée avec le MEQ prédisait une amélioration significative des scores de dépression ($r = -0,41$) et d'anxiété ($r = -0,59$).

Enfin, Ross et al. ont comparé la psilocybine (0,3 mg/kg) à la niacine (250 mg), chez 29 patients présentant une anxiété dans le cadre d'un cancer (155). La population a été élargie à des patients dont le cancer était en rémission s'ils présentaient une anxiété réactionnelle. Les 2 groupes bénéficiaient également d'une psychothérapie spécifique. Les résultats principaux, évalués avant le cross-over, étaient similaires à

ceux des études précédentes, avec un effet significatif du 1^{er} jour jusqu'à 7 semaines sur les échelles de dépression et d'anxiété, et des tailles d'effet larges, allant jusqu'à 1,36 pour la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ((162). La réponse antidépressive était de 83 % et la réponse anxiolytique de 58 %, contre respectivement 14 et 14 % dans le groupe contrôle. Cette amélioration restait significative à 8 mois. Enfin, les scores au MEQ prédisaient également la réponse, une partie des effets de la psilocybine semblant médiée par l'expérience mystique.

b. LSD et anxiété en fin de vie

Une étude pilote de 2014 a comparé une dose active de 200 µg de LSD à une dose faible de 20 µg pour faciliter la psychothérapie de sujets présentant des maladies graves (cancers, maladies auto-immunes ou neurodégénératives...) et souffrant d'anxiété (158). Les sujets ayant bénéficié du placebo actif pouvaient ensuite passer dans l'autre bras, après levée d'aveugle. La psychothérapie consistait en 2 séances assistées par LSD de 8 heures et 6 séances d'intégration et d'approfondissement. Le profil de tolérance s'est révélé bon, sans effet indésirable sévère ni persistant. Les résultats montrèrent une amélioration significative des dimensions de trait ($d = 1,1$; $p = 0,033$) et d'état ($d = 1,2$; $p = 0,021$) du STAI, avec des tailles d'effet élevées. Cet effet se maintenait à 12 mois.

c. DPT et anxiété de fin de vie

Enfin, un essai de 1980 a étudié l'efficacité d'une psychothérapie assistée par la DPT dans cette population (159). Trente sujets souffrant d'une détresse psychologique associée à un cancer ont été inclus. La psychothérapie consistait en une dizaine d'heure de préparation, une séance intensive d'environ 7 heures assistée par la DPT, deux heures d'intégration la semaine suivante et des contacts occasionnels ultérieurs si besoin. Une semaine après l'administration de la DPT, les résultats retrouvaient une

amélioration significative de la dépression et de l'anxiété à l'*Emotional Condition Rating Scale* (ECRS), une amélioration significative de la détresse psychologique dans de nombreuses dimensions au Mini-Mult (une version abrégée du *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, MMPI), et des marqueurs significatifs de développement personnel au *Personal Orientation Inventory* (POI). Cette procédure était également bien tolérée, physiquement et psychologiquement, chez une population pourtant fragile.

Tableau VI. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses dans l'anxiété en fin de vie.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Grob et al., 2011 (157)	n = 12 Cancer avancé et [TSA ou TAG ou anxiété due au cancer ou trouble de l'adaptation avec anxiété] Pas de trouble anxieux ou affectif l'année précédant le cancer	Psilocybine PO, 0,2 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (niacine PO, 250 mg)	Bonne tolérance physiologique et psychologique Pas de différence significative entre psilocybine et placebo pendant les 2 premières semaines Diminution significative du STAI-Trait à 1 (t = 4,36 ; p = 0,001) et 3 mois (t = 2,55 ; p = 0,03) par rapport à la ligne de base Diminution significative du BDI à 6 mois (t = 2,71 ; p = 0,03) par rapport à la ligne de base
Griffiths et al., 2016 (156)	n = 51 Cancer avancé et trouble anxieux et/ou thymique	Psilocybine PO, 30 ou 22 mg/70 kg	Non	Cross-over Placebo (psilocybine PO, 3 ou 1 mg/70 kg)	Tailles d'effet moyennes : - 1 ^{ère} dose haute vs. 1 ^{ère} dose faible :

					<p>d = 0,82</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} dose faible vs. 2^{nde} dose haute : d = 0,66 - ligne de base vs. 6 mois : d = 1,55 <p>Réponse à la HAM-D :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 5 semaines : 92 % vs. 32 % (p < 0,001) - à 6 mois : 79 % (71 % de rémission) <p>Réponse à la HAM-À :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 5 semaines : 76 % vs. 24 % (p < 0,001) - à 6 mois : 83 % (63 % de rémission) <p>Expérience mystique prédictive d'une amélioration</p>
Ross et al., 2016 (155)	n = 29 Cancer et [TSA ou TAG ou anxiété due au cancer ou trouble de l'adaptation avec anxiété]	Psilocybine PO, 0,3 mg/kg	Psychothérapie manualisée (NYU Psychedelic Psychotherapy Training Program)	Cross-over Placebo (niacine PO, 250 mg)	<p>Avant cross-over : Diminution significative dès le 1er jour jusqu'à 7 semaines de la HADS (d = 1,36 ; p 0,01), du BDI (d = 0,82 ; p < 0,05), du STAI-State (d = 1,18 ; p < 0,01) et du STAI-Trait (d = 1,29 ; p < 0,001)</p> <p>83 % (vs. 14 %) de réponse antidépressive et 58 % (vs. 14 %) de réponse anxiolytique</p> <p>Après cross-over : Diminutions qui restent significatives jusqu'à 8 mois par rapport à la ligne de base</p> <p>Expérience mystique prédictive d'une amélioration</p>

Gasser et al., 2014 (158)	n = 12 Maladie engageant le pronostic vital Trouble anxieux ou dépressif réactionnel	n = 8 LSD PO, 200 µg, 2 prises	2 séances avec LSD 6 séances sans LSD	Cross-over partiel n = 4 Placebo (LSD PO, 20 µg, 2 prises) en aveugle puis LSD 200 µg en ouvert	Phase randomisée, en aveugle : Diminution à 2 mois du STAI-Trait (d = 1,1 ; p = 0,033) et du STAI-State (d = 1,2 ; p = 0,021) Après cross-over : Maintien de l'effet à 12 mois
Richards et al., 1980 (159)	n = 30 Cancer et détresse psychologique (dépression, anxiété et/ou isolement social)	DPT IM, 75 à 127,5 mg	Psychothérapie spécifique Environ 12 heures en 4 semaines dont 1 séance de 6-7 heures avec DPT	Non	Diminution de la dépression (1,96 point ; p < 0,03) et de l'anxiété (2,15 points ; p < 0,01) à 1 semaine sur l'ECRS Amélioration significative des dimensions de dépression, hypocondrie, paranoïa, psychasthénie, schizophrénie et hypomanie à 1 semaine sur le Mini-Mult (p < 0,05) Développement personnel significativement plus marqué à 1 semaine sur le POI (p < 0,05)

BDI : *Beck Depression Inventory* ; d : d de Cohen ; ECRS : *Emotional Condition Rating Scale* IM : intramusculaire ; HAM-D : *Hamilton Depression Rating Scale* ; PO : per os ; POI : *Personal Orientation Inventory* ; STAI : *State-Trait Anxiety Inventory* ; TAG : trouble anxiété généralisée ; TSA : trouble de stress aigu

IV. Efficacité des substances psychédéliques dans le trouble de stress post-traumatique (Tableau VI)

Quatre résultats de cette revue concernaient l'utilisation d'une substance psychédélique dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT). Ces 4 articles rapportaient les résultats de 3 études distinctes, l'un d'entre eux décrivant le suivi à

long terme d'une étude précédente. À ce jour, la seule molécule étudiée dans ce trouble est la MDMA.

La première étude présentait uniquement des résultats descriptifs, sans analyse statistique (163). L'échantillon était constitué de 6 femmes souffrant d'un traumatisme lié à des violences sexuelles. Le programme psychothérapeutique incluait 3 séances de préparation (recueil d'informations, alliance, explications, relaxation), 1 séance de 6 heures assistée par 50 mg (n = 3) ou 75 mg (n = 1) de MDMA ou de placebo (n = 2), et 3 séances d'intégration. Lors de la séance assistée par MDMA, le sujet était invité à revivre son traumatisme de manière dirigée sans détresse psychologique, puis à verbaliser à propos de cette expérience tout en changeant de point de vue, afin de réorganiser les pensées et émotions associées au traumatisme. Cet essai prévoyait initialement de recruter 29 participantes, mais le traitement médiatique et politique a empêché l'inclusion de plus de sujets, ainsi que le suivi de tous les sujets inclus. Les résultats préliminaires semblaient montrer une amélioration du TSPT, de la dépression et de l'anxiété dans le groupe ayant reçu la MDMA ; l'alliance thérapeutique y semblait également meilleure. Le sujet ayant reçu 75 mg de MDMA semblait présenter de meilleurs résultats que ceux en ayant reçu 50 mg.

Mithoefer et al. ont ensuite mené une étude randomisée chez 20 sujets souffrant d'un TSPT lié à un crime ou à la guerre chronique, sévère, et résistant à la psychothérapie et aux antidépresseurs (164). La psychothérapie, analogue à celle précédemment décrite, comportait 2 séances de préparation, 2 séances assistées par MDMA à haute dose ou à faible dose (placebo actif), et 9 séances d'intégration. La MDMA était administrée à hauteur de 125 mg, avec la possibilité d'une seconde dose de 62,5 mg 2 heures et demie après ; les doses placebo étaient respectivement de 25 et 12,5 mg. Après la levée d'aveugle, il était proposé aux sujets du bras placebo de

bénéficiaire de séances assistées par MDMA à haute dose. Les analyses retrouvaient une différence significative de la *Clinically Administered PTSD Scale* (CAPS) (165) 3 à 5 jours après chacune des sessions, et jusqu'à 2 mois après la dernière session ($25,5 \pm 7,7$ points vs. $59,1 \pm 9,4$; $p = 0,038$), ce qui correspondait à 83,3 vs. 25 % de réponse clinique. Après le cross-over, le second bras présentait également une amélioration significative à 4-6 semaines. Cette intervention était bien tolérée sur le plan physiologique, psychologique et neurocognitif. Seize des 19 sujets ayant reçu de la MDMA à haute dose lors de l'essai précédent ont pu être suivis à long terme, de 17 à 74 mois après la dernière session et les résultats ont été publiés dans un second article (166). Aucune différence significative n'était observée entre la sortie de l'étude et le suivi à long terme ($p = 0,91$) ; ces résultats étaient donc en faveur d'une efficacité durable plusieurs mois à plusieurs années après l'intervention. Les participants avaient également moins recours à la psychothérapie.

L'étude publiée par Oehen et al. présentait une méthodologie similaire, chez 12 sujets souffrant d'un TSPT chronique résistant à la psychothérapie et aux antidépresseurs (167). La psychothérapie comportait 2 séances de préparation, 3 séances assistées par MDMA et 10 à 12 séances d'intégration. De faibles et hautes doses de MDMA étaient administrées comme précédemment décrit dans l'essai de Mithoefer et al. L'hétéroévaluation du TSPT à l'aide de la CAPS ne montrait pas de différence significative, entre les deux bras, mais une amélioration significative entre la seconde et la troisième séance. L'autoévaluation à l'aide de la *Post-traumatic Diagnostic Scale* (PDS) (168) objectivait une différence significative entre les deux groupes. Enfin, après le cross-over, 5 des 12 sujets rencontraient les critères de rémission à 1 an.

Tableau VI. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses dans le trouble de stress post-traumatique.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Bouso et al., 2008 (163)	n = 6 TSPT chronique, SSSPTSD > 15 Femmes victimes de violences sexuelles	MDMA PO, 50 mg (n = 3) ou 75 mg (n = 1)	6 séances de 90 minutes sans MDMA 1 séance de 6 heures avec MDMA	Parallèle Placebo (n = 2)	Pas d'analyse statistique Tendance à une amélioration de la SSSPTSD, du BDI, du STAI-State et de la HAM-D, encore plus marquée à 75 mg qu'à 50 mg Tendance à une amélioration de l'alliance thérapeutique
Mithoefer et al., 2011 (164)	n = 20 TSPT chronique résistant à au moins 3 mois d'ISRS ou IRSNA et 6 mois de psychothérapie, CAPS ≥ 50 Traumatisme lié à un crime ou à la guerre	n = 12 MDMA PO, 125 mg ± 62,5 mg	Thérapie manualisée 11 séances de 90 minutes sans MDMA 2 séances de 8-10 heures avec MDMA	Cross-over partiel n = 8 Placebo en aveugle puis MDMA en ouvert (n = 7)	Phase randomisée, en aveugle : Diminution significative de la CAPS après chaque session avec MDMA (p = 0,016 et p = 0,006) et à 2 mois (25,5 ± 7,7 points vs. 59,1 ± 9,4 ; p = 0,038) en faveur de la MDMA Réponse chez 83 vs 25 % des sujets Après cross-over : Diminution significative de la CAPS dans le bras cross-over à 4-6 semaines (-31,7 ± 15 points ; p < 0,05) Bonne tolérance

Mithoefer et al., 2013 (166)	n = 16 TSPT chronique résistant à au moins 3 mois d'ISRS ou IRSNA et 6 mois de psychothérapie, CAPS \geq 50 Traumatisme lié à un crime ou à la guerre	MDMA PO, 125 mg \pm 62,5 mg	Thérapie manualisée 11 séances de 90 minutes sans MDMA 2 séances de 8-10 heures avec MDMA	Non	Suivi à long terme (45,4 \pm 17,3 mois) : Pas de différence significative de la CAPS entre la sortie de l'essai (24,6 \pm 18,6 points) et le suivi (23,7 \pm 22,8 ; p = 0,91) Diminution des psychothérapies en cours (de 84 à 42 %) Pas de diminution de la prescription de psychotropes
Oehen et al., 2013 (167)	n = 12 TSPT chronique résistant à au moins 3 mois d'ISRS et 6 mois de psychothérapie, CAPS \geq 50	n = 8 MDMA PO, 125 mg \pm 62,5 mg	Thérapie manualisée 12 à 14 séances sans MDMA 3 séances de 8 heures avec MDMA	Cross-over partiel n = 4 Placebo (MDMA PO, 25 mg \pm 12,5 mg) en aveugle puis MDMA haute dose en ouvert	Phase randomisée, en aveugle : Diminution non significative de la CAPS (-15,6 \pm 18,1 vs. -3,2 \pm 15,3 points ; p = 0,066) en faveur de la MDMA Diminution significative de la PDS (p = 0,014) Diminution significative de la CAPS entre la seconde et la troisième séance (p = 0,016) Réponse clinique de 50 vs. 0 % des sujets en faveur de la MDMA Après cross-over : Réponse clinique de 100 % des sujets du bras cross-over 5/12 sujets en rémission à 1 an

BDI : *Beck Depression Inventory* ; CAPS : *Clinically Administered PTSD Scale* ; HAM-D : *Hamilton Depression Rating Scale* ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; PDS : *Post-traumatic Diagnostic Scale* ; PO : per os ; STAI : *State-Trait Anxiety Inventory* ; TSPT : trouble de stress post-traumatique

V. Efficacité des substances psychédéliques dans le trouble obsessionnel compulsif (Tableau VII)

Une seule étude a été retrouvée dans le cadre du trouble obsessionnel compulsif, et évaluait l'efficacité de la psilocybine

Cette étude évaluait différentes doses de psilocybine par voie orale chez 9 sujets souffrant d'un TOC ayant résisté à au moins un traitement antidépresseur (3,4 en moyenne) (169). Des doses croissantes de 100, 200 et 300 µg/kg espacées d'une semaine étaient administrées de manière progressive, sans psychothérapie, avec une dose très faible de 25 µg/kg devant servir de comparateur (placebo actif). Les résultats montraient une diminution significative de la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS) (170) pour chacune de ces doses, autant dans les dimensions d'obsession que de compulsion. Il n'y avait pas de relation entre la dose et cette efficacité. L'intensité de l'expérience hallucinatoire, mesurée par la HRS, était liée à la dose, mais n'expliquait pas l'amélioration symptomatique. Deux sujets ont rapporté des résultats durables, et un sujet était en rémission à 6 mois.

Tableau VII. Caractéristiques et principaux résultats de l'étude incluse dans le trouble obsessionnel compulsif.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Moreno et al., 2006	n = 9 TOC, non-réponse à ≥ 1 ISRS ou IRSNA à pleine dose pendant 12 semaines Absence de comorbidité psychiatrique majeure	Psilocybine PO, 4 prises à 25 ; 100 ; 200 et 300 µg/kg	Non	Non	Diminution significative de la YBOCS à 4, 8 et 24 heures (p = 0,046) pour toutes les posologies Pas de relation dose-effet significative Pas de corrélation entre la réponse et l'expérience hallucinatoire 1 sujet en rémission à 6 mois

IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; PO : per os ; YBOCS : *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*

VI. Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance à l'alcool (Tableau VIII)

Sept études originales ayant recruté une population souffrant d'une dépendance à l'alcool ont été incluses. Une étude évaluait l'efficacité de la psilocybine (171), une étude celle de la kétamine (172), et les 5 autres, plus anciennes, l'efficacité du LSD (173–177).

a. Psilocybine et dépendance à l'alcool

Cette étude pilote mesurait l'efficacité d'une intervention psychosociale de 12 semaines assistée par la psilocybine chez 10 patients présentant une dépendance à l'alcool, avec au moins 2 jours de consommation excessive (*heavy drinking days*, HDD) sur le dernier mois (171). L'intervention comportait 7 séances de thérapie motivationnelle, 3 séances de préparation et 2 séances de débriefing. La psilocybine était administrée à 4 et 8 semaines, à des doses élevées (0,3 et 0,4 mg/kg), en présence de thérapeutes assurant un simple soutien. Dès la première prise, la proportion de DD (*drinking days*, jours de consommation) et de HDD a diminué significativement ($p < 0,01$), et ce jusqu'à 36 semaines ($p < 0,01$), avec des tailles d'effet élevées ($d > 1$). Le critère principal retrouvait une diminution significative de 25 % des jours de HDD à 5-12 semaines ($p = 0,008$). Les scores de *craving*, d'efficacité personnelle, de problèmes sociaux et médicaux liés à l'alcool et de motivation étaient significativement améliorés. L'intervention était bien tolérée. Enfin, la qualité de l'expérience psychédélique aigüe, mesurée par la HRS, le 5D-ASC et le MEQ, était corrélée à la diminution de la consommation d'alcool et des cravings.

b. Kétamine et dépendance à l'alcool

Une équipe russe a évalué l'efficacité d'une psychothérapie assistée par la kétamine chez 211 hommes hospitalisés pour un sevrage d'alcool (172). Ces patients suivaient un programme hospitalier de 3 mois consistant en un sevrage initial, la prise en charge de troubles psychiatriques et somatiques associés et une thérapie cognitive individuelle et de groupe. Ensuite, 111 patients ont reçu une *Ketamine Psychedelic Therapy* (KPT) tandis que 100 sujets du groupe contrôle ne recevaient que le traitement conventionnel, ces groupes n'ayant pas été randomisés. La KPT débutait par plusieurs séances de préparation individuelles. Lors de la séance assistée par kétamine, une dose de 2,5 mg/kg était administrée en intramusculaire, en association à d'autres traitements psychoanaleptiques (aéthimizol et bemegrade) ou inhibiteurs calciques (nimodipine) afin de favoriser le dialogue et le souvenir de cette séance. L'approche du psychothérapeute lors de cette séance était directive, voire aversive. Dès le lendemain, l'intégration se poursuivait en groupe. Alors que seuls 24 % des sujets du groupe contrôle présentaient une abstinence totale supérieure à 1 an, 65,8 % des sujets ayant reçu la KPT restaient abstinentes ($p < 0,01$). Les taux d'abstinence étaient respectivement de 40,7 et 33,3 % à 2 et 3 ans. Lors de l'administration de la kétamine, les auteurs rapportaient une augmentation des taux plasmatiques de dopamine, MAO-A, MAO-B et β -endorphine ($p < 0,05$) ainsi qu'une augmentation des rythmes cérébraux delta et thêta dans toutes les régions cérébrales ($p < 0,05$). Le profil de personnalité devenait plus harmonieux (diminution de l'hypochondrie, la dépression, l'hystérie, la psychasthénie, la schizophrénie au MMPI), les valeurs et objectifs plus orientés vers soi et les autres.

c. LSD et dépendance à l'alcool

Les cinq articles inclus évaluant l'efficacité du LSD dans le traitement de l'addiction à l'alcool ont été publiés entre 1966 et 1970 étaient des essais contrôlés, principalement inclus par le biais d'une méta-analyse identifiée dans cette revue (178).

La première étude incluait 30 patients souffrant d'une dépendance à l'alcool résistante à plusieurs thérapies. Au sein d'un programme de psychothérapie de groupe ou individuelle, 10 patients ont bénéficié d'un entretien de 3 heures assisté par la prise orale de 800 µg de LSD (173). Ils étaient comparés à 10 patients bénéficiant d'un même entretien avec un placebo impur (60 mg d'éphédrine) et 10 patients sans psychothérapie intensive. Bien que les trois groupes se soient significativement améliorés par rapport au niveau de base, aucune différence significative n'existait à 6 mois entre ces 3 bras concernant l'abstinence totale, la durée d'abstinence ou le nombre d'alcoolisations ou d'ivresses.

Une seconde étude a comparé l'efficacité de 600 µg de LSD par voie orale chez 37 patients à celle d'un placebo impur (60 mg de dextroamphétamine) chez 35 patients, tous de sexe masculin (176). Aucune psychothérapie n'était administrée. La *Drinking Behaviour Scale* (DBS) retrouvait une amélioration significative (15 points ; $p < 0,01$) en faveur du LSD à 2 mois. La différence entre ces 2 groupes n'était néanmoins plus significative à 6 mois.

Une autre étude de plus grande ampleur a évalué l'efficacité de différents types de psychothérapie assistée ou non de LSD chez 176 hommes alcoolodépendants dans un cadre de thérapie institutionnelle (thérapie de milieu) (174). Trois groupes recevaient, après une séance de préparation, une séance de 3 heures assistée par une dose de 3 µg/kg de LSD : 44 sujets ont reçu une thérapie dite hypnodélique

(induction hypnotique profonde puis approche psychodynamique), 44 sujets une thérapie dite psychédélique (approche psychodynamique sans hypnose) et 44 sujets une simple relaxation et réassurance sans psychothérapie. Un quatrième groupe de 44 personnes ne recevait ni LSD, ni psychothérapie, mais passait 3 heures dans la même pièce avec une consigne de méditation. Enfin, la moitié des sujets de chaque groupe a bénéficié de manière randomisée d'un traitement antabuse par disulfirame pendant 1 an, afin d'évaluer si le LSD pouvait améliorer l'efficacité du traitement antabuse. À 6 et à 12 mois, aucune différence significative n'était retrouvée entre ces 4 groupes, concernant l'abstinence totale, la personnalité et l'ajustement. De même, le traitement par disulfirame n'a pas prouvé son efficacité.

Bowen et al. ont publié dans un article (175) les résultats de 2 études évaluant l'efficacité du LSD dans le traitement de l'alcoolodépendance chez des vétérans de l'armée de sexe masculin, dans le cadre d'un programme d'entraînement aux habiletés sociales. La première étude (81 sujets) comparait 41 sujets recevant une dose orale de 500 µg de LSD à 40 sujets recevant uniquement la psychothérapie. La seconde étude concernait 59 sujets : 22 ont reçu une dose orale de 500 µg de LSD, 22 sujets une dose faible de 25 µg, et 15 sujets la psychothérapie seule (après refus ou contre-indication du LSD). Dans ces deux études, qu'elles soient analysées de manière isolée ou combinée, aucune différence significative n'était observée à 1 an concernant l'abstinence, l'emploi et la vie sociale. L'emploi, le statut marital et la complétion du programme étaient prédictifs d'une bonne réponse indépendamment du traitement reçu.

La dernière étude incluait 117 hommes alcoolodépendants et proposait une thérapie individuelle intensive dite thérapie psychédélique paroxystique (*psychedelic-peak therapy*) (177). Soixante-treize sujets ont reçu une dose forte de 450 µg de LSD,

et 44 sujets une dose plus faible de 50 µg. La psychothérapie consistait en une vingtaine d'heures de préparation centrées sur l'alliance et l'insight ; la session paroxystique de 12 heures visait à induire une expérience transcendantale afin d'améliorer l'estime et la compréhension de soi ; le suivi permettait d'intégrer cette expérience dans une période où le sujet présentait une humeur élevée et dynamique, une diminution de son angoisse et de sa culpabilité, et une amélioration des relations interpersonnelles. À 6 mois, les auteurs ont retrouvé une amélioration significative du comportement par rapport à l'alcool et de l'ajustement, évalués par la DBS ($p = 0,05$). En plus de la dose de LSD, la « réactivité psychédélique » (émotions intenses, labiles, voire envahissantes) prédisait cette amélioration.

Tableau VIII. Caractéristiques et principaux résultats de l'étude incluse dans la dépendance à l'alcool.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Bogenschutz et al., 2015 (171)	n = 10 Dépendance à l'alcool (DSM-IV), ≥ 2 HDD sur le dernier mois, absence de traitement	Psilocybine PO, 1 prise de 0,3 mg/kg, 1 prise de 0,4 (n = 6) ou 0,3 mg/kg (n = 1)	Intervention de 12 semaines 7 séances de <i>Motivational Enhancement Therapy</i> , 3 séances de préparation, 2 séances de débriefing	Non	Diminution significative du nombre de HDD entre 5 et 12 semaines par rapport à la ligne de base (différence de 26 % des jours ; IC95% [8,7-43,2] ; $p = 0,008$) Diminution maintenue jusqu'à 36 semaines, et résultats similaires pour le nombre de DD avec des tailles d'effet élevées (d de 0,750 à 1,383) Amélioration des cravings, du sentiment d'efficacité personnelle, de la

					<p>motivation</p> <p>Corrélation entre l'expérience psychédélique et l'amélioration clinique</p>
Smart et al., 1966 (173)	n = 30 Alcoolodépendance chronique, résistante à plusieurs thérapies, sans longue période d'abstinence la dernière année	LSD, 800 µg (n = 10)	Interventions psychosociales, psychothérapie individuelle ou de groupe ± entretien de 3 heures assisté par LSD	Parallèle Placebo (éphédrine, 60 mg) (n = 10) ou sans séance pharmacassistée (n = 10)	Amélioration significative des 3 groupes 6 mois après l'intervention pour l'abstinence totale, la durée d'abstinence, le nombre d'alcoolisations ou d'ivresses, mais pas de différence significative entre les 3 groupes
Hollister et al., 1969 (176)	n = 72 Alcoolodépendance Hommes	LSD PO, 600 µg (n = 37)	Non	Parallèle Placebo (dextroamphétamine PO, 60 mg) (n = 35)	Amélioration significative de la DBS (58 vs. 33 points ; p < 0,01) à 2 mois, mais pas à 6 mois (48 vs. 49 points ; p > 0,05)
Ludwig et al., 1969 (174)	n = 176 Alcoolodépendance, ≤ 4 hospitalisations antérieures dans l'unité Hommes	LSD, 3 µg/kg (n = 122) ± disulfirame 500 mg/j (n = 66)	1 séance de préparation puis 1 séance avec LSD de 3 heures de thérapie hypnodélique (n = 44) ou thérapie psychédélique (n = 44) ou relaxation (n = 44)	Parallèle Absence de psychothérapie et de psychédélique (thérapie de milieu) (n = 44) ± disulfirame 500 mg/j (n = 22)	Aucune différence significative entre les groupes pour l'abstinence totale, la personnalité ou l'ajustement à 6 et 12 mois Absence d'efficacité du disulfirame
Bowen et al., 1970 Expérience I (175)	n = 81 Alcoolodépendance Hommes,	LSD PO, 500 µg (n = 41)	Entraînement aux habiletés sociales	Parallèle Psychothérapie seule (n = 40)	Absence de différence significative à 1 an sur un score évaluant

	vétérans de l'armée				l'abstinence, l'emploi et la vie sociale
Bowen et al., 1970 Expérience II (175)	n = 59 Alcoolodépendance Hommes, vétérans de l'armée	LSD PO, 500 µg (n = 22)	Entraînement aux habiletés sociales	Parallèle Placebo (LSD PO, 25 µg) (n = 22) ou psychothérapie seule (refus ou contre-indication au LSD) (n = 15)	Absence de différence significative à 1 an sur un score évaluant l'abstinence, l'emploi et la vie sociale
Pahnke et al., 1970 (177)	n = 117 Alcoolodépendance Hommes	LSD haute dose, 450 µg (n = 73)	Psychothérapie psychédélique paroxystique	Parallèle LSD faible dose, 50 µg (n = 44)	Amélioration significative de l'ajustement et du comportement (échelles numériques) par rapport à l'alcool (p = 0,05) à 6 mois Amélioration de l'ajustement liée à la réactivité psychédélique (p = 0,025)
Krupitsky et Grinenko, 1980 (172)	n = 211 Alcoolodépendance Sevrage hospitalier depuis 3 mois Hommes	Kétamine IM, 2,5 mg/kg Aethimizol IM, bemegrade IV, ± nimodipine PO (n = 111)	<i>Ketamine Psychedelic Therapy</i> Préparation, séance individuelle assistée par kétamine, intégration en groupe	Parallèle Programme de sevrage habituel sans KPT (n = 100)	Abstinence totale ≥ 1 an : 65,8 % vs. 24 % (p < 0,01) en faveur de la kétamine Abstinence totale ≥ 2 ans : 40,7 % pour la kétamine Abstinence totale ≥ 3 ans : 33,3 % pour la kétamine Harmonisation du profil MMPI Modification des valeurs et objectifs Augmentation globale des rythmes cérébraux delta et thêta

d : d de Cohen ; DBS : *Drinking Behaviour Scale* ; DD : *drinking days* ; HDD : *heavy drinking days* ; IM : intramusculaire ; MMPI : *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* ; PO : per os

VII. Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance à l'héroïne (Tableau IX)

Trois études ont évalué l'efficacité d'un traitement psychédélique dans la prise en charge de l'addiction à l'héroïne : 2 articles rapportaient l'emploi de la kétamine (179,180) et 1 article celui du LSD (181).

a. Kétamine et dépendance à l'héroïne

L'équipe russe de Krutitsky et al. ayant déjà utilisé la kétamine pour traiter l'addiction à l'alcool a publié 2 études dans le champ de l'addiction à l'héroïne. Les autres molécules psychoanaleptiques ou inhibitrices calcique n'étaient alors plus employées, et l'approche psychothérapeutique se montrait moins directive et plus ouverte sur le changement et le recherche de solutions.

Le premier article incluait 70 sujets dépendants sevrés depuis 2 semaines sans substitution. Dans un design parallèle randomisé en double aveugle, 35 sujets ont reçu une dose élevée de kétamine par voie intramusculaire (2 mg/kg) et 35 sujets une dose plus faible (0,2 mg/kg) (179). La dose élevée était décrite comme « psychédélique » et la dose faible comme « placebo actif » (impur). La KPT comportait 10 heures de préparation et 5 heures d'intégration. Lors des 2 ans de suivi, les taux d'abstinence étaient significativement plus élevés dans le groupe « haute dose » dès le 1^{er} mois ($p < 0,01$) jusqu'au 24^{ème} mois ($p < 0,05$). Une diminution significative du craving, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA), était retrouvée entre ces deux groupes, durant jusqu'à 3 mois ($p < 0,01$) ; cette diminution restait significative par rapport à l'inclusion au sein du groupe « haute dose » jusqu'à 24 mois ($p < 0,01$). Bien que ces dimensions se soient améliorées, aucune différence significative n'a été

observée entre les deux groupes concernant la dépression, l'anxiété, l'anhédonie ou la personnalité.

Une seconde étude incluait 59 sujets dépendants sevrés depuis 2 semaines sans substitution (180). La KPT consistait en 5 heures de préparation, une séance assistée par kétamine (2 mg/kg en IM) et 5 heures d'intégration. Six sujets ont rechuté après la première séance mais avant la randomisation. Les 53 sujets restants étaient randomisés en 2 groupes : 27 sujets ne recevaient qu'une séance de KPT (et 2 entretiens de conseil mensuels) et 26 sujets recevaient 3 séances (ou 2 si rechute ultérieure) de KPT espacées d'un mois. Les résultats étaient en faveur d'une répétition des séances de KPT, le taux d'abstinence à 1 an étant de 50 % dans le groupe ayant bénéficié de 2 ou 3 séances alors qu'il était de 22,2 % ($p < 0,05$) en cas de séance unique.

b. LSD et dépendance à l'héroïne

Une étude plus ancienne comparait l'efficacité d'une thérapie psychédélique assistée par LSD au traitement habituel chez 78 sujets dépendants à l'héroïne, tous des hommes incarcérés (181). Après randomisation, 37 sujets ont reçu un traitement par thérapie psychédélique en centre de réadaptation de 6 semaines, comprenant une séance assistée par LSD (300 à 450 µg), et 37 sujets ont poursuivi la prise en charge habituelle consistant en un contrôle urinaire quotidien. À 1 an, le taux d'abstinence totale était significativement plus élevé (25 vs 5 % ; $p < 0,05$) dans le groupe ayant bénéficié du traitement psychédélique.

Tableau IX. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses dans la dépendance à l'héroïne.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Krupitsky et al., 2002 (179)	n = 70 Dépendance à l'héroïne (DSM-IV) Sevrage ≥ 2 semaines Âge de 18 à 30 ans	Kétamine haute dose IM, 2 mg/kg (n = 35)	<i>Ketamine Psychedelic Therapy</i> Préparation : 10 heures Séance assistée par kétamine Intégration : 5 heures	Parallèle Placebo (kétamine faible dose IM, 0,2 mg/kg) (n = 35)	Taux d'abstinence significativement supérieurs de 1 mois (p < 0,01) à 24 mois (p < 0,05) après la KPT en faveur de la haute dose Diminution du craving significative entre les groupes jusqu'à 3 mois (p < 0,01) et au sein du groupe haute dose jusqu'à 24 mois (p < 0,001)
Krupitsky et al., 2007 (180)	n = 59 Dépendance à l'héroïne (DSM-IV) Sevrage ≥ 2 semaines Âge de 18 à 35 ans	Kétamine IM, 2 mg/kg, 2-3 séances mensuelles (n = 26)	<i>Ketamine Psychedelic Therapy</i> Préparation : 5 heures Séance assistée par kétamine précédée d'une heure de conseil Intégration : 5 heures	Parallèle Kétamine IM, 2 mg/kg, 1 séance (+ 2 heures de conseil mensuelles) (n = 27)	Taux d'abstinence significativement supérieur à 1 an (50 vs. 22,2 % ; p < 0,05) et tout au long de cette année (p < 0,01) en faveur des séances multiples

Savage et McCabe, 1973 (181)	n = 78 Dépendance à l'héroïne Hommes, détenus, âgés de 21 à 50 ans	LSD, 300 à 450 µg (n = 37)	Thérapie psychédélique en centre de réadaptation Préparation : 5 semaines Séance assistée par LSD : 10-12 heures Intégration : 1 semaine	Parallèle Traitement habituel (contrôle journalier)	Taux d'abstinence significativement plus élevés en faveur du LSD sur l'année entière (25 vs 5 % ; p < 0,05), de 0 à 6 mois (p = 0,03) et de 7 à 12 mois (p = 0,02)
------------------------------	--	----------------------------------	---	--	--

IM : intramusculaire

VIII. Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance au tabac (Tableau X)

Dans le cas de l'addiction au tabac, seule la psilocybine a été étudiée. Une équipe américaine a publié une première étude de faisabilité ainsi que le suivi de cette population.

Dans la première étude, 15 patients dépendants au tabac, fumant au minimum 10 cigarettes par jour et ayant déjà rechuté après plusieurs tentatives de sevrage étaient inclus dans un programme de 15 semaines (182). Des séances de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) hebdomadaires étaient administrées, ainsi qu'une préparation lors des 4 premières semaines. Une première dose de 20 mg/70 kg était administrée à la 5^{ème} semaine, sans psychothérapie durant cette séance. Une seconde dose de 30 mg/70 kg (ou 20 mg/70 kg si le sujet refusait une majoration de la dose) était administrée à la 7^{ème} semaine, et une dernière dose optionnelle de 20 ou 30 mg/70 kg pouvait être administrée à la 13^{ème} semaine. Lors de l'évaluation à 6 mois, 12 sujets (80 %) rapportaient une abstinence totale la semaine précédant l'évaluation, dont 11 (73 %) dès la première prise de psilocybine (p < 0,01). Trois patients ont rechuté transitoirement (1, 4 et 48 cigarettes) et un patient a fumé 5 cigarettes par jour

pendant 14 semaines. Ce dernier patient était le seul à avoir nécessité des substituts nicotiques. Les 3 patients ayant rechuté (après 4 à 22 jours d'abstinence) avaient significativement diminué leur consommation (14 vs. 20 cigarettes/jour ; $p = 0,03$). De manière comparable aux autres études utilisant la psilocybine, celle-ci était globalement bien tolérée, avec 40 % des participants rapportant une angoisse modérée à sévère mais transitoire, 80 % des patients rapportant des céphalées modérées d'une durée moyenne de 6,2 heures, et une élévation modérée et transitoire (1,5 à 2,5 heures après l'administration) des paramètres hémodynamiques. Aucune intervention médicale ou médicamenteuse n'a été nécessaire durant les séances assistées par psilocybine. Les participants suggéraient que les mécanismes ayant participé à leur arrêt du tabac étaient une plus grande projection vers l'avenir, un meilleur sentiment d'efficacité personnelle et une réévaluation des priorités.

Ces 15 participants ont pu être suivis pendant 12 mois, et 12 d'entre eux à plus long terme (de 16 à 57 mois, 30 mois en moyenne) (183). À 1 an, 67 % des sujets étaient abstinents ($p < 0,01$), dont 53 % rapportaient une abstinence continue depuis la première prise de psilocybine. À long-terme, ces chiffres étaient respectivement de 60 ($p < 0,01$) et 47 %. Treize sujets rapportaient cette expérience comme une des 5 expériences les plus significatives de leur vie. Ce sentiment ainsi que l'intensité de l'expérience mystique, évaluée par la MEQ, étaient tous deux corrélés négativement au niveau de cotinine urinaire ($p < 0,05$).

Tableau X. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses dans la dépendance au tabac.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Johnson et al., 2014 (182)	n = 15 Dépendance au tabac,	Psilocybine, Semaine 5 : 20 mg/70 kg (n = 15),	TCC	Non	Efficacité à 6 mois : 80 % de patients abstinents (73 % après la première prise de

	≥ 10 cigarettes/jour, plusieurs échecs de sevrage	Semaine 7 : 30 (n = 14) ou 20 mg/70 kg (n = 1) Semaine 13 : 30 mg/70 kg (n = 12)			psilocybine) dont 27 % avec une rechute transitoire Diminution significative de la consommation quotidienne de tabac (p < 0,03) des sujets non abstinents Sécurité : Pas d'intervention médicale ou médicamenteuse ; anxiété transitoire modérée (33 %) à élevée (7 %) ; élévation transitoire de la PAS, de la PAD et de la FC ; céphalées transitoires modérées (80 %, ; 6,2 ± 2,1 heures)
Johnson et al., 2017 (183)	n = 15 Dépendance au tabac, ≥ 10 cigarettes/jour, plusieurs échecs de sevrage	Psilocybine, Semaine 5 : 20 mg/70 kg (n = 15), Semaine 7 : 30 (n = 14) ou 20 mg/70 kg (n = 1) Semaine 13 : 30 mg/70 kg (n = 12)	TCC	Non	Suivi à 1 an (n = 15) : 67 % d'abstinence, dont 53 % d'abstinence continue depuis la première prise de psilocybine Suivi à long-terme (16-57 mois) (n = 12) : 60 % d'abstinence, dont 47 % d'abstinence continue depuis la première prise de psilocybine

FC : fréquence cardiaque ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique ;
TCC : thérapie cognitivo-comportementale

IX. Efficacité des substances psychédéliques dans la dépendance à la cocaïne (Tableau XI)

Deux articles d'une même équipe américaine ont évalué l'efficacité de la kétamine dans la dépendance à la cocaïne, en l'occurrence dans sa forme base libre (*free base*, crack).

La première étude de faisabilité a décrit la sécurité et l'efficacité de la kétamine chez 8 sujets dépendants à la cocaïne-base (184). Dans un design en cross-over, les sujets ont reçu une première dose K1 de 0,41 mg/kg de kétamine par voie intraveineuse, puis une seconde dose K2 de 0,71 mg, ainsi qu'un placebo dans un ordre randomisé (2 mg de lorazépam par voie intraveineuse). Ces administrations étaient espacées de 48 heures, et la dose K1 permettait d'évaluer la tolérance avant d'envisager l'administration de la dose K2. Comparativement au placebo, la dose K1 a provoqué une amélioration significative ($p = 0,012$) de la motivation à arrêter la cocaïne, évaluée par l'*University of Rhode Island Change Assessment (URICA)* (185), ainsi qu'une diminution significative ($p = 0,012$) du craving, évalué par une EVA. L'augmentation de la motivation à arrêter la cocaïne durait au moins 72 heures ($p = 0,047$), tandis que la diminution du craving ne se maintenait pas. Comparativement à la dose K1, la dose K2 permettait de diminuer le craving ($p = 0,046$), mais n'apportait pas de bénéfice concernant la motivation à arrêter la cocaïne, par un probable effet plafond de K1. Enfin, les auteurs retrouvaient une diminution de la fréquence (5/28 vs. 22/28 jours ; $p = 0,012$) et du coût (10,5 vs 149,3 \$/jour de consommation ; $p < 0,001$) des consommations de cocaïne-base lors du suivi à 4 semaines par rapport à la ligne de base.

La seconde étude a également utilisé un design en cross-over chez 20 sujets dépendants (186). Une seule dose de kétamine à 0,71 mg/kg par voie intraveineuse était utilisée, et le contrôle était effectué par du midazolam à 0,025 mg/kg par voie intraveineuse. Une tâche proposait aux sujets, 28 heures après l'administration du traitement, 5 choix successifs entre la prise immédiate de cocaïne-base (25 mg, fumée) ou de l'argent à la fin de l'étude (11 \$). Alors qu'après le midazolam les sujets choisissaient en moyenne 4,33 fois sur 5 l'auto-administration de cocaïne, ils ne la

choisissaient que 1,61 fois sur 5 après la kétamine, soit une diminution de 67 % ($p < 0,0001$). En situation écologique, la consommation de cocaïne et le craving étaient réduits, mais cette réduction n'était significative que les premiers jours après le traitement (respectivement $p < 0,05$ et $p < 0,01$). Une analyse secondaire de cette étude retrouvait une corrélation entre l'expérience mystique, évaluée par la HMS et l'efficacité de la kétamine (187).

Tableau XI. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses dans la dépendance à la cocaïne.

Auteur, année	Population	Intervention	Psychothérapie	Contrôle	Principaux résultats
Dakwar et al., 2014 (184)	n = 8 Dépendance à la cocaïne (DSM-IV)	Kétamine IV, 0,41 mg/kg (K1) puis après 48-96 heures 0,71 mg/kg (K2)	Non	Cross-over Placebo (lorazépam IV, 2 mg)	<p>Augmentation significative de la motivation à arrêter la cocaïne ($p = 0,012$) et diminution significative du craving ($p = 0,012$) en comparant K1 au lorazépam en première prise</p> <p>Persistance des effets de K1 ≥ 72 heures sur la motivation à arrêter la cocaïne ($p = 0,047$)</p> <p>Diminution significative du craving après K2 ($p = 0,046$), mais pas de la motivation à arrêter la cocaïne, en comparaison à K1</p> <p>Diminution significative à 4 semaines de la fréquence (5/28 vs. 22/28 jours ; $p = 0,012$) et du coût (10,5 vs 149,3 \$/jour de consommation ; $p < 0,001$) des consommations de cocaïne-base par rapport à la ligne de base</p>

Dakwar et al., 2017 (186)	n = 20 Dépendance à la cocaïne (DSM-IV) ≥ 2 prises de cocaïne-base fumée/ semaine de ≥ 40 \$/ occasion	Kétamine IV, 0,71 mg/kg	Non	Cross-over Placebo (midazolam IV, 0,025 mg/kg)	Diminution de 67 % des auto-administrations de cocaïne-base (1,61 vs. 4,33 choix/5 ; p < 0,0001) Diminution significative de la consommation (p < 0,05) et du craving (p < 0,01) les trois jours suivant l'administration de kétamine
---------------------------	--	-------------------------	-----	--	--

IV : intraveineux ; K1 : première dose de kétamine ; K2 : seconde dose de kétamine

DISCUSSION

L'objectif de cette revue de littérature était d'identifier et de synthétiser les articles évaluant une intervention pharmacologique psychédélique dans un trouble psychiatrique ou addictif. Plus précisément, notre but était de décrire l'efficacité rapportée de ces substances, l'association de la pharmacothérapie à une éventuelle psychothérapie, ainsi que la valeur pronostique de l'expérience psychédélique. Trente-six articles ont ainsi été inclus et rapportaient les résultats de 33 essais, ainsi qu'un rapport préliminaire et 2 études de suivi à long-terme de ces essais.

D'autres revues ont exploré cette problématique, mais s'intéressaient au potentiel d'une substance spécifique (98,188–190), à la prise en charge d'un trouble spécifique (191–194), ou ne rapportaient pas de méthodologie systématique (1). Ce travail avait pour but d'étudier de manière systématique l'efficacité de toutes les substances psychédéliques dans des troubles mentaux et addictifs, sans restriction a priori.

I. Principaux résultats

a. Généralités

La substance la plus étudiée était la kétamine, laquelle concernait un tiers des articles inclus. Cette littérature est récente, la publication la plus ancienne datant de 1997. On retrouve un engouement pour l'utilisation de la kétamine dans la dépression dès 2000. L'étude de cette substance est plus simple à entreprendre que celle d'autres psychédéliques : moins surveillée par les autorités (non répertoriée dans les Convention de l'ONU, Schedule III aux États-Unis), elle est utilisée comme médicament en pratique clinique quotidienne.

Dans la classe des agents sérotoninergiques, la psilocybine était la substance la plus étudiée. Son potentiel thérapeutique a été rapporté dans la dépression, l'anxiété en fin de vie, le TOC, l'addiction à l'alcool et au tabac. Ces articles ont été publiés récemment, de 2006 à 2017. Le LSD semble avoir été plus étudié pendant la seconde vague psychédélique : 6 des 7 articles le concernant ont été publiés entre 1966 et 1973. Durant cette période, l'utilisation du LSD était facilitée par sa mise sur le marché. La psilocybine pourrait actuellement être préférée au LSD pour plusieurs raisons : durée des effets plus facilement compatible avec la recherche et la pratique clinique (jusqu'à 6 heures pour la psilocybine et 12 heures pour le LSD), profil réceptoriel purement sérotoninergique (agonisme également dopaminergique et adrénérgique du LSD responsable d'effets somatiques et d'une stimulation), représentation sociale moins négative (195).

Les seules applications rapportées de la MDMA sont aujourd'hui dans le TSPT. Comme nous l'avons précédemment décrit, la MDMA diffère des autres agents sérotoninergiques par son action pharmacologique (relargage massif de sérotonine et inhibition de la recapture) et son effet empathogène subséquent. Cette qualité de l'expérience est mise à profit dans son utilisation thérapeutique, en réduisant l'anxiété associée aux souvenirs traumatiques et en permettant de les communiquer grâce au renforcement de l'alliance thérapeutique (163). Le potentiel de cette substance réside donc dans sa capacité à supprimer les conduites d'évitement, symptôme cardinal du TSPT et d'autres troubles anxieux.

Enfin, concernant les substances étudiées, aucun article n'a, à notre connaissance, étudié une substance agoniste des récepteurs opioïdes κ . La découverte de ces récepteurs ne date que des années 90. La recherche pré-clinique et clinique sur des substances comme la salvinorine A présente donc un certain retard

comparé aux agents sérotoninergiques et anti-glutamatergiques, dont le mécanisme d'action a été découvert dans les années 60 à 70.

Concernant les troubles étudiés, les articles inclus concernaient majoritairement la dépression (un tiers des publications) et la dépendance à l'alcool : ces troubles touchent environ 300 millions de personnes dans le monde et font partie des 5 maladies les plus handicapantes (196). On retrouve également plusieurs articles concernant l'anxiété dans le contexte d'une pathologie engageant le pronostic vital. Dans ce champ, les psychédéliques, et particulièrement les agonistes sérotoninergiques, semblent particulièrement étudiés en raison de l'expérience mystique qu'ils induisent, caractéristique unique dans la pharmacopée actuelle.

b. Efficacité et durée

Sur les 36 essais inclus, 32 (89 %) ont rapporté des résultats positifs, en faveur d'une efficacité d'une substance psychédélique dans un trouble psychiatrique ou addictif. Trois études rapportaient l'inefficacité du LSD dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool (173–175). Une étude n'a pas effectué d'analyse statistique en raison de l'interruption du projet de recherche (163). La notion de résistance du trouble, dans divers degrés, à des prises en charge antérieures était évoquée dans 12 des 33 essais (36 %), parmi lesquels 11 (92 %) rapportaient des résultats positifs.

La plupart des articles étudiant la kétamine rapportaient des effets brefs. L'augmentation de motivation à arrêter l'usage de cocaïne durait 3 jours dans 2 études (184,186). L'efficacité antidépressive de la kétamine durait de 1 jour à 1 semaine dans 6 études (139–144), et jusqu'à 2-3 semaines pour 2 études (145,146). Dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool ou à l'héroïne, par contre, Krupitsky rapportait des effets positifs pouvant durer jusqu'à 3 ans (172,179,180). Certains facteurs pourraient expliquer ces différences. Les premiers auteurs utilisaient des doses faibles

de kétamine (0,5 mg/kg ou moins), administrée lentement par voie parentérale (principalement intraveineuse), sans psychothérapie. Krupitsky quant à lui administrait des doses 4 à 5 fois plus élevées (de 2 à 2,5 mg/kg), rapidement, par voie intramusculaire, dans le contexte d'une séance de psychothérapie psychédélique.

Dans le cas des agents sérotoninergiques, les effets apparaissaient aussi rapidement que pour la kétamine (dès la première heure), mais semblaient persister plus longtemps. Leurs effets antidépressifs et anxiolytiques duraient jusqu'à 6-8 mois, jusqu'à 45 mois dans le TSPT, jusqu'à 36 semaines dans le sevrage d'alcool, 1 an dans le sevrage d'héroïne et 57 mois dans le sevrage tabagique. Les résultats plus modérés de la DPT dans l'anxiété de fin de vie (1 semaine), de l'ayahuasca dans la dépression (3 semaines) et de la psilocybine dans le TOC (24 heures) pourraient s'expliquer par l'absence d'évaluation ultérieure ; les effets se maintenaient et restaient significatifs jusqu'à la fin de l'étude. En dehors de la durée de l'effet, de nombreux auteurs constataient des rémissions durables suite à l'intervention.

Deux méta-analyses ont été identifiées lors de cette revue. La première évaluait l'efficacité de la kétamine dans la dépression (197). A partir des 9 études incluses, une efficacité est observée dès les premières heures jusqu'à une semaine. Cette efficacité durait moins de 3 jours dans les études utilisant une dose très faible de kétamine (inférieure à 0,5 mg/kg) ainsi que chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. Le risque relatif de réponse (3,4 ; IC95%[1,6 – 7,1] ; $p = 0,001$) et de rémission (2,6 ; IC95%[1,2 – 5,7] ; $p = 0,02$) à 7 jours étaient en faveur de la kétamine. Un effet bénéfique était également observé sur les scores de suicidalité à 1 et 3 jours ($p < 0,01$) mais pas à 7 jours.

La seconde méta-analyse évaluait l'efficacité du LSD dans la dépendance à l'alcool (178). Les résultats des études présentées dans cette revue de la littérature

n'atteignaient souvent pas le seuil de significativité. Combinés, les résultats des 536 sujets étaient positifs dans les 6 premiers mois, mais pas à long terme (12 mois). En considérant le mésusage d'alcool, la réponse était significative à court terme (2-3 mois) (odds ratio de 1,85 ; IC95%[1,14 – 3,00] ; $p = 0,01$) et à moyen terme (6 mois) (1,66 ; IC95%[1,11 – 2,47] ; $p = 0,01$). Pour l'abstinence, l'odds ratio (OR) était de 1,80 (IC95%[1,07 – 3,04] ; $p = 0,01$) à court terme, mais non significatif (1,42 ; IC95%[0,65 – 3,10] ; $p = 0,38$) à moyen terme. Il semblerait donc que si le LSD ne puisse pas être efficace à long terme sur l'abstinence totale, il pourrait par contre améliorer plus durablement le mésusage d'alcool (consommation d'alcool avec conséquences négatives ou à risque de telles conséquences)..

c. Place de la psychothérapie

Les substances psychédéliques sont considérées soit comme des médicaments, soit comme un outil pour potentialiser la psychothérapie. Ainsi, 16 des 33 essais (48 %) ne faisaient référence à aucune forme de psychothérapie. Parmi eux, 10 (64 %) étudiaient la kétamine à faible dose.

Une psychothérapie était associée dans 17 essais (52 %). Quinze d'entre eux (46 %) utilisaient une psychothérapie que l'on pouvait qualifier de psychédélique, associant des séances de préparation, une ou quelques séance(s) assistées par psychédélique, et des séances d'intégration, l'ensemble se déroulant sur quelques semaines. Deux études (6 %) avaient recours à une séance assistée par psychédélique classique (présence d'un thérapeute, attention portée au *set and settings...*) dans le cadre d'une psychothérapie structurée n'incluant ni évaluation, ni intégration ; l'une utilisait un entraînement aux habiletés sociales et l'autre la thérapie cognitivo-comportementale.

Dans le cas de la psychothérapie psychédélique assistée par kétamine, on note une évolution des pratiques de Krupitsky. En 1980, il employait une psychothérapie assez directive, centrée sur les problèmes liés à l'alcool et les avantages d'une vie sobre, et utilisait parfois l'odeur de l'alcool de manière aversive. Dans les études suivantes, il rapportait une approche de moins en moins directive, plus humaniste, et sans recours à l'aversion. Ces pratiques sont alors devenues plus proches de celles utilisées lors des séances de psychothérapie assistées par des agents sérotoninergiques.

Enfin, aucun essai n'a employé de thérapie que l'on pourrait qualifier de psycholytique : utilisation de faibles doses, de manière régulière et prolongée, avec un abord psychodynamique. Plusieurs raisons pourraient expliquer l'absence de cette thérapie de la littérature actuelle, qui fut pourtant utilisée principalement en Europe. Tout d'abord, peu de données existent sur la toxicité à long terme d'une administration régulière (hebdomadaire à bimensuelle) de substances psychédéliques. Ensuite, il est difficile d'intégrer la psychanalyse dans la médecine basée sur des preuves, en raison de la difficulté à mener une étude contrôlée et de la longue durée des interventions.

d. Rôle de l'expérience psychédélique

Dans la thérapie psychédélique, l'objectif est d'induire une expérience intense, mystique et transcendantale et de l'intégrer par la suite. Seuls 10 de ces 33 essais (30 %) ont exploré l'expérience psychédélique comme variable prédictive de l'efficacité.

Sur ces 10 études, 8 (80 %) ont rapporté une corrélation entre un aspect de l'expérience psychédélique et l'efficacité de l'intervention, dont 5 utilisaient également une psychothérapie. Deux études employant la kétamine ont évalué ce lien : une corrélation négative était retrouvée entre le score total à la BPRS 30 minutes après l'administration et le score à la MADRS à 7 jours ($r = -0,40$, $p = 0,04$), et une expérience

mystique à la HMS était corrélée à une diminution de la consommation de cocaïne. Une corrélation positive entre la « réactivité psychédélique » (effets émotionnels et cognitifs évalués sans échelle par l'examineur) et l'ajustement dans un contexte de dépendance à l'alcool était observée (144). Le score total à la MEQ était associé à une diminution de l'anxiété et de la dépression en fin de vie chez 2 auteurs (155,156), et à la diminution de la concentration urinaire de cotinine (183). L'insight, la béatitude, l'expérience spirituelle et le sentiment d'unité sur la 5D-ASC à 11 facteurs étaient corrélés négativement au QIDS, un score de dépression ; cette corrélation négative se retrouvait entre la QIDS et le facteur OBN (infinité océanique) dans la version de la 5D-ASC à 5 facteurs (Figure 11) (147). Enfin, 3 scores (5D-ASC total, MEQ total et intensité à la HRS) étaient liés aux réductions de la consommation d'alcool et des cravings et à l'amélioration du sentiment d'efficacité personnelle (171).

Deux études ont rapporté avoir étudié le lien entre expérience psychédélique et amélioration clinique sans résultat significatif. Les scores totaux ou d'intensité de la HRS n'étaient pas corrélés à l'amélioration du TOC sur la YBOCS à 24 heures (169). Dans une des études sur l'ayahuasca, les auteurs ne rapportent pas d'altération perceptivo ou cognitive, ce qui pourrait s'expliquer par un taux de DMT 6 fois plus faible dans le breuvage dont ils disposaient que ce qui est habituellement utilisé. Les auteurs suggèrent donc que, au vu de l'amélioration significative de l'humeur dans l'échantillon, les modifications perceptives et cognitives ne seraient pas nécessaires à l'effet thérapeutique (149).

Il semblerait que certaines qualités de l'expérience psychédélique, et principalement celles liées à la dissolution de l'ego, puissent être impliquées dans l'efficacité thérapeutique d'une substance psychédélique.

Responders (n=9)

Non-responders (n=10)

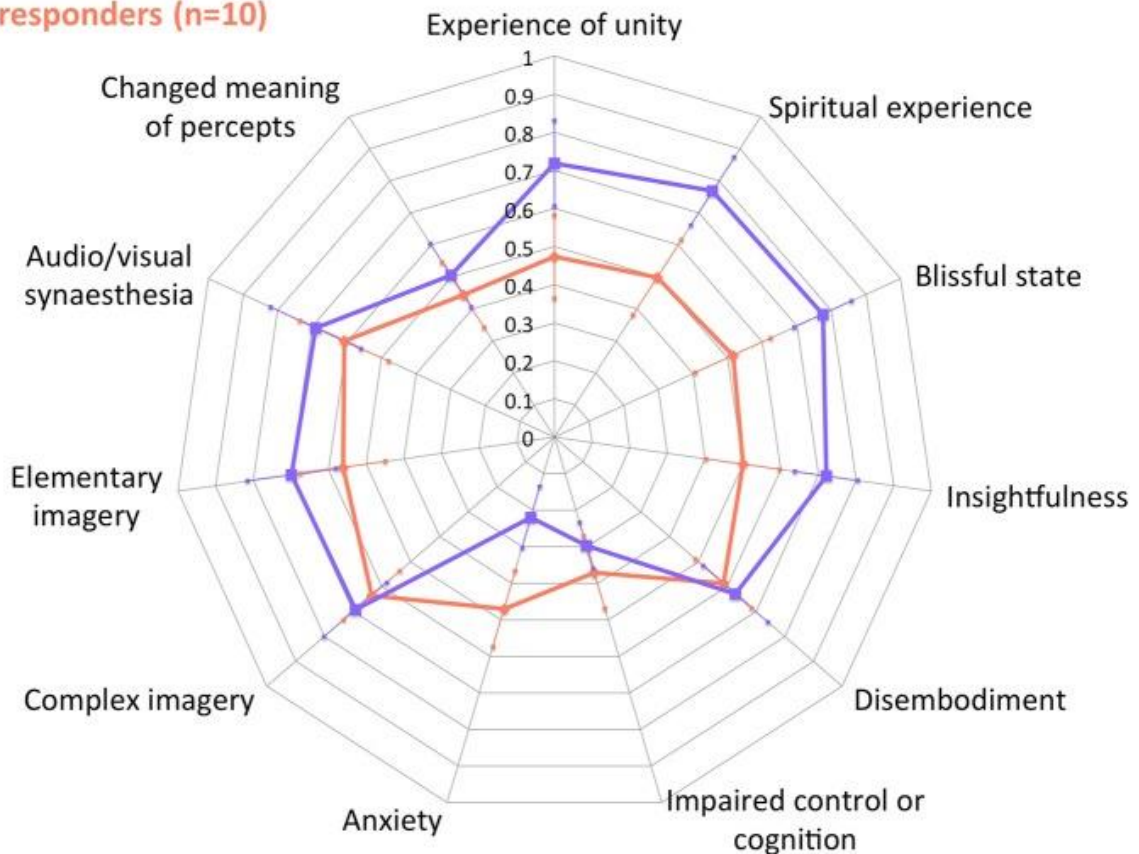


Figure 11. Etat modifié de conscience (11 facteurs) des réponders et non-réponders à 5 semaines. Psychothérapie assistée par 25 mg de psilocybine dans le traitement de la dépression résistante. Les réponders avaient rapporté des scores significativement plus élevés sur le sentiment d'unité, l'expérience spirituelle, l'état de béatitude et l'insight, et une anxiété significativement plus faible **(198)**.

II. Limites

a. Taille des échantillons

La recherche actuelle comporte principalement des études préliminaires, de preuve de concept, dont l'intérêt est d'étudier l'efficacité mais surtout la tolérance de l'intervention dans la population étudiée. Pour cette raison, peu de sujets ont été recrutés. Un nombre moyen de 42,8 sujets (écart-type : 50,1) était inclus, avec une médiane de 20 sujets. Vingt essais (61 %) ont inclus moins de 30 sujets, nombre en dessous duquel les analyses statistiques sont réputées peu puissantes (distribution

non normale, emploi de tests non paramétriques...). Six essais ont inclus moins de 10 sujets.

b. Design

Sept essais (21 %) utilisaient une méthodologie ouverte, sans contrôle, et 26 (79 %) étaient des essais contrôlés. Parmi les essais contrôlés, 25 (96 %) rapportaient une méthode de randomisation et un n'attribuait le traitement expérimental qu'aux sujets motivés. Pour un de ces essais contrôlés randomisés, on retrouve pourtant un biais de sélection assez clair : après randomisation des sujets entre l'intervention et un contrôle par placebo, les sujets exclus avant randomisation ont été inclus dans un groupe contrôle recevant le traitement habituel.

Sur les 26 essais contrôlés, seuls 11 (42 %) utilisaient un plan en groupes parallèles. Les 15 essais restants utilisaient tous un plan croisé, en cross-over, une méthodologie plus limitée qu'un plan parallèle. Ainsi, nous avons vu que les substances psychédéliques semblent avoir un effet à long terme, avec parfois des rémissions. Dans ce contexte, un plan croisé risque d'entraîner un biais lié aux effets résiduels, effet dit de *carry-over*. En effet, malgré une période de « lavage » (*washout*) entre l'administration du traitement expérimental et celle du contrôle, des effets persistants peuvent perturber les résultats du groupe contrôle et ainsi diminuer la puissance de l'étude.

Les analyses de ces essais en cross-over prenaient en compte cette durée d'action. Pour pallier à l'effet de *carry-over*, les critères principaux d'efficacité étaient mesurés à la fin de la première période : un groupe avait alors reçu le traitement expérimental et l'autre le contrôle, en double aveugle. Après le cross-over, l'administration du traitement expérimental à l'ensemble de l'échantillon permettait

ainsi d'augmenter la puissance pour des mesures secondaires : durée des effets observés, survenue d'événements indésirables...

c. Contrôle et aveugle

Seuls 3 des 25 essais contrôlés randomisés (12 %) ne rapportaient pas de méthodologie en double aveugle. Dans 2 d'entre eux, l'intervention était comparée à la prise en charge habituelle (thérapie institutionnelle ou contrôle urinaire), la troisième comparait l'efficacité d'une ou plusieurs séances assistées par kétamine. Ainsi, ni le patient ni le thérapeute ne se retrouvaient en situation d'aveugle. Dans 2 de ces 3 études, l'évaluation était par contre effectuée en aveugle du traitement reçu.

Les 22 autres études comparaient l'intervention à un contrôle en double aveugle. Huit d'entre elles (36 %) comparaient la substance psychédélique à un placebo dit pur : soluté salé isotonique, gélule sans principe actif... Les substances psychédéliques induisant une altération de l'état de conscience ainsi que des manifestations physiologiques et comportementales, il peut sembler facile pour les sujets et l'investigateur de deviner si le traitement expérimental ou le placebo a été administré. Quatorze autres essais (64 %) comparaient la substance psychédélique à un placebo impur, c'est-à-dire une substance active pharmacologiquement, mais qui n'est pas efficace dans le trouble étudié. La substance administrée était alors un psychoanaleptique dans 2 études (comparaison du LSD à l'amphétamine ou à l'éphédrine), un psycholeptique dans 4 études (comparaison de la kétamine au midazolam ou au lorazépam) et enfin la niacine dans 2 essais étudiant la psilocybine (induction de réactions neurovégétatives). Dans les 6 derniers essais, une faible dose de la substance étudiée (0,2 mg/kg de kétamine, 25 mg de MDMA, 20 à 50 µg de LSD ou 1 mg/70 kg de psilocybine) était utilisée comme placebo impur. L'objectif était alors d'induire des effets psychodysleptiques et somatiques suffisants pour maintenir le

double-aveugle mais assez léger pour ne pas être responsable d'effets thérapeutiques. Cet équilibre semble difficile à trouver : une étude a diminué la dose placebo de 3 à 1 mg/70 kg de psilocybine suite à l'observation d'une amélioration clinique, et une autre n'a pas pu considérer une dose de 25 µg/kg (1,75 mg/70 kg) comme une dose placebo en raison d'une efficacité similaire à des doses jusqu'à 12 fois plus fortes.

Aucun article inclus n'a comparé une substance psychédélique à un contrôle actif, indiqué dans le trouble concerné (antidépresseur, anxiolytique, addictolytique...).

d. Limites de la revue de littérature

Cette revue de littérature possède également ses propres limites.

La première concerne l'exhaustivité de la revue. Le choix des mots-clés a pu mener à ne pas identifier des articles qui auraient été pertinents. Par exemple, peu d'études utilisant la kétamine identifiaient cette substance comme psychédélique ou psychodysleptique ; celles-ci ont donc été incluses à partir des références d'autres articles. De plus, le référencement des études les plus anciennes dans la base MEDLINE et leur disponibilité en texte intégral freinait aussi leur inclusion ; la plupart des études anciennes ont été retrouvées à partir de revues plus récentes.

Une seconde limite concerne la difficulté à définir une substance psychédélique. Par exemple, l'alcool peut être considéré, en fonction de la dose, comme une substance psychodysleptique ou psycholeptique. Le cannabis, et plus particulièrement le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) peuvent aussi rentrer dans cette classe. C'est également le cas d'agents dits « délirigènes », comme les antimuscariniques (atropine, scopolamine) ou certains agonistes gabaergiques (muscimol). L'état modifié de conscience induit par ces substances est pourtant bien différent de celui induit par des psychédéliques classiques ou dissociatifs. A l'inverse, des substances

habituellement décrites comme psychédéliques peuvent être utilisées sans cette intention. C'est le cas par exemple de la kétamine : la plupart des auteurs cherchent à en limiter les effets secondaires psychodysléptiques et n'évaluent pas l'altération de l'état de conscience.

Il faut également remarquer que la grande majorité des articles (89 %) a rapporté des résultats positifs, en faveur de l'efficacité d'une substance psychédélique. Ceci peut refléter un possible biais de publication, à cause duquel des expériences aux résultats négatifs ne seraient pas publiées.

III. Articles non inclus

Plusieurs études dont la méthodologie ne correspondait pas à l'objectif de cette revue ont été identifiées mais n'ont pas été incluses. Elles sont présentées brièvement afin de dresser l'état des lieux de la recherche.

a. Ayahuasca et dépression

Une étude, identifiée par le biais du site ClinicalTrials.gov, a évalué l'efficacité de l'ayahuasca dans la dépression (199). Celle-ci n'a pas encore été relue par un comité scientifique. Contrairement aux études incluses dans cette revue, il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en double-aveugle, comprenant un groupe placebo parallèle. Chez 35 sujets souffrant d'une dépression résistante au traitement, l'ayahuasca entraînait une amélioration symptomatique dès le premier jour. A 7 jours, les scores à la HAM-D et à la MADRS étaient significativement améliorés avec l'ayahuasca (respectivement $d = 0,98$; $p = 0,019$ et $d = 1,49$; $p < 0,0001$), ainsi que le taux de réponse (OR 4,95 ; $p = 0,04$).

b. Ayahuasca et trouble du comportement alimentaire

Une série de cas exploratoire a observé l'effet de l'ayahuasca chez 16 personnes ayant un diagnostic de trouble du comportement alimentaire (TCA) (200). Les sujets

ont rapporté une amélioration ou guérison de leurs symptômes liés à l'alimentation, une diminution des symptômes anxieux, dépressifs et suicidaires, et une modification de la perception du corps et de la relation à celui-ci. Aucune complication spécifique aux TCA n'a été rapportée suite au jeûne préparatoire et aux vomissements provoqués par l'ingestion du breuvage.

c. Ibogaïne et addictions

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'ibogaïne chez des patients souffrant d'une dépendance aux opiacés (201–204). Elles n'ont pas été incluses en raison de leur caractère non interventionnel : les patients se rendaient dans une clinique étrangère pour recevoir un traitement par ibogaïne, non contrôlé. Elles rapportaient toutes une diminution significative des symptômes de sevrage et du craving pendant la période d'observation de 72 heures. Une étude rétrospective a inclus 75 patients présentant une dépendance à l'alcool au cannabis et à la cocaïne (205). Lors de l'évaluation, 61 % des sujets étaient abstinents. Ils rapportaient une période médiane de 5,5 mois d'abstinence suite à une prise d'iboga, 8,4 mois après plusieurs prises.

d. Psychédéliques et modification de la personnalité

Une revue de 18 études évaluant les liens entre personnalité et substances psychédéliques a été identifiées (206). Aucune de ces études n'a été incluse car elles évaluaient les modifications de la personnalité chez des sujets sains et non le traitement d'un trouble de personnalité. Dans un contexte contrôlé (essai interventionnel, comparaison à un placebo), on retrouvait une augmentation significative des dimensions de transcendance de soi et d'ouverture après administration d'un psychédélique.

e. Psychédéliques et suicide

Une première étude évaluait de manière rétrospective le lien entre usage de psychédéliques et suicidalité chez 190.000 adultes aux États-Unis (207). L'usage de psychédélique au cours de la vie était associé à une diminution significative de la détresse psychologique au cours du dernier mois, et des idées suicidaires planifiées ou non et des tentatives de suicide au cours de la dernière année. Une étude prospective a également exploré ce lien dans une cohorte prospective de 766 travailleuses du sexe au Canada sans antécédent suicidaire, suivies pendant 4,5 ans (208). Chez les usagères de substances psychédéliques, le risque de survenue d'idées suicidaire ou de tentative de suicide était significativement diminué de 60 %.

IV. Mécanismes d'action

Nous avons vu précédemment que les psychédéliques classiques partagent principalement un agonisme des récepteurs 5-HT_{2A}. Ces récepteurs sont excitateurs et se situent préférentiellement au niveau du cortex associatif, et donc du réseau du mode par défaut (DMN, *default mode network*) (83), et que leur action est responsable d'une plasticité fonctionnelle (81). Ils sont ainsi impliqués dans l'apprentissage et la neurogénèse. Comment cette action pharmacologique peut-elle expliquer les effets aigus et thérapeutiques des substances psychédéliques ?

a. Effets aigus

Robin Carhart-Harris a décrit la désintégration du DMN, c'est-à-dire une diminution de son intégrité (209). Ainsi, la diminution de la connectivité entre le cortex parahippocampique et le cortex rétrosplénial en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et en magnéto-encéphalographie (MEG) est associée à des expériences plus importantes de dissolution de l'égo et d'altérations sémantiques. Ce

découplage peut s'observer en électro-encéphalographie (EEG). La diminution du rythme cérébral alpha est associée à des effets visuels subjectifs plus importants au niveau occipital, et à une dissolution de l'ego plus importante au niveau du cortex cingulaire postérieur et du cortex para-hippocampique (102).

Les systèmes sont également déspecialisés. Une connectivité fonctionnelle au repos va être observée de manière globale, entre des réseaux dont l'activité n'est habituellement pas corrélée. De nombreuses associations instables et quelques-unes plus stables sont induites par la psilocybine, le LSD et l'ayahuasca (102). Ainsi, au repos, le cerveau explore plus d'états de connectivité et agrandit son répertoire (210). Ces éléments permettent de mieux comprendre l'hyperassociativité vécue lors de l'expérience psychédélique.

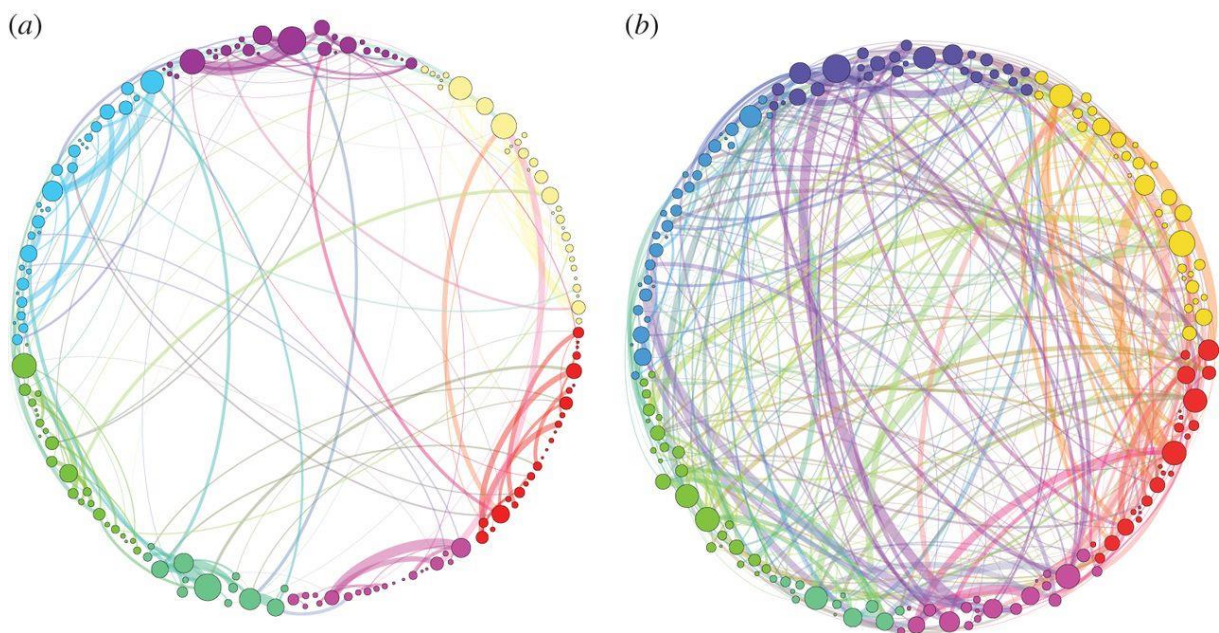


Figure 12. Visualisation simplifiée des « échafaudages homologues ». (a) Après administration de placebo : connectivité entre différents ensembles neuronaux. (b) Après psilocybine : connectivité fonctionnelle plus étendue, liens forts plus nombreux et différents (211).

Une théorie de plus en plus soutenue est celle du « cerveau entropique » (212). Dans la théorie de l'information, l'entropie est un reflet de l'incertitude d'un message

envoyé, et donc de la richesse de l'information. Le contenu de la conscience peut être modélisé ainsi. La littérature récente soutient une diminution de l'entropie induite par les anesthésiques, et une augmentation de celle-ci induite par les psychédéliques.

Des données encore plus récentes suggèrent qu'un certain niveau d'ordre se trouverait derrière cette diversité (213). En appliquant une modélisation harmonique sur le connectome (connectivité structurelle), il est possible de prédire l'activité cérébrale en termes de connectivité fonctionnelle. Après l'administration de LSD, ces harmoniques du connectome prédisaient encore mieux l'activité cérébrale, avec une plus grande complexité. Le cerveau atteindrait alors un état de criticalité (à la frontière entre l'ordre et le chaos), où l'activité se fait beaucoup plus plastique.

b. Effets thérapeutiques

Après cet état de désintégration entropique, on observe une réintégration de l'activité cérébrale (212). Ce phénomène a déjà été observé après l'électroconvulsivothérapie. Ainsi, un jour après la prise de psilocybine, on retrouvait une augmentation de l'activation de l'amygdale devant des visages émotionnels (214). Cet effet est opposé à celui des antidépresseurs classiques.

L'expérience psychédélique peut aussi être envisagée comme un « changement radical » (*quantum change*). Il s'agit d'un changement soudain, important et durable qui affecte les émotions, la cognition et le comportement (215). Le traumatisme psychique et ses conséquences peuvent être envisagés sous ce jour. En considérant que l'expérience psychédélique, et notamment paroxystique, comme un tel changement, on peut envisager des effets persistants de joie et de bien-être (216).

Sur un modèle bayésien, l'état entropique accélère l'apprentissage. Dans un contexte de changement souhaité, l'aplatissement des a priori et la réinitialisation des croyances sont susceptibles d'occasionner des changements durables (212). En

réponse à l'incertitude et à la surprise, la décharge des récepteurs 5-HT_{2A} permettrait l'effondrement et la révision des croyances.

Les psychédéliques pourraient également augmenter la sensibilité au contexte. Ceci expliquerait la plus grande suggestibilité observée, ou l'association entre une meilleure appréciation de la musique et une efficacité antidépressive.

Enfin, l'efficacité des psychédéliques pourrait être due à l'insight. En effet, l'insight semble être prédictif d'une meilleure réponse. Il pourrait ainsi être à l'origine d'un processus de guérison. Parce que l'insight offre des explications faillibles et fragiles, l'intégration de l'expérience reste nécessaire.

En ce qui concerne la kétamine, d'autres mécanismes ont été proposés (217). Le blocage des récepteurs NMDA serait à l'origine d'une synaptogénèse par le biais de la voie de signalisation mTOR, et cette synaptogénèse serait nécessaire à l'efficacité antidépressive et addictolytique. Une augmentation de la neurogénèse serait médiée par le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF), principalement au niveau du cortex médial préfrontal. Le découplage du DMN et la connectivité fonctionnelle entre plusieurs réseaux a également été observée.

V. Effets indésirables

a. Généralités

Un des éléments ayant motivé l'interdiction du LSD et des autres psychédéliques à la fin des années 60 était l'inquiétude de la communauté scientifique quant au risque de suicide, de psychose, de *flashbacks*, d'altérations chromosomiques et de tératogénicité. Dans cette revue, aucune étude incluse n'a rapporté d'effet indésirable grave.

De plus, en classant les drogues en fonction de leur dangerosité, les substances psychédéliques semblent moins dangereuses que la plupart des autres

psycholeptiques et psychoanaleptiques utilisées (Figure 13) (218). Elles sont ainsi évaluées par les experts, ainsi que dans des études épidémiologiques, à faible risque de dépendance psychologique et physique, possèdent un faible rapport dose active/dose létale, et sont peu dangereuses pour la société (coût économique, difficultés familiales, crime...). Peu de décès sont retrouvés en lien avec les psychédéliques. Nichols a recensé 5 cas de décès attribués à la toxicité du LSD : 2 cas correspondaient à une overdose massive (jusqu'à 2000 fois la dose active), 2 cas à une contention physique par les forces de l'ordre, et 1 cas à la substitution du LSD par un nouveau produit de synthèse (219).

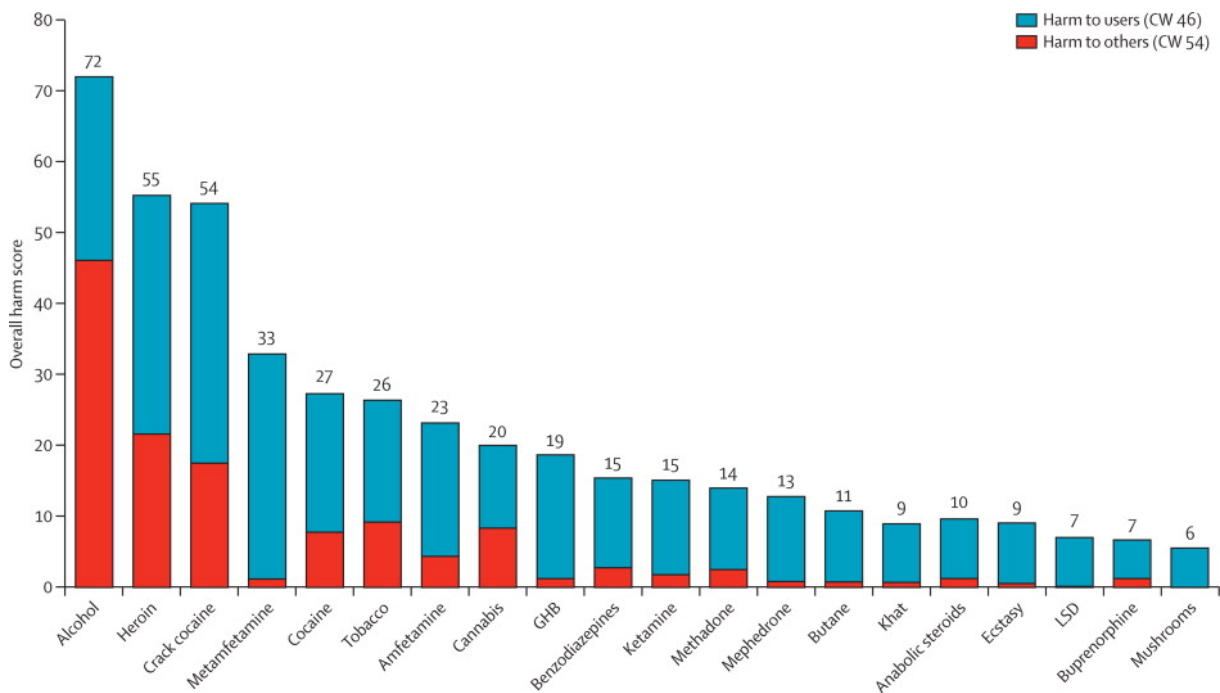


Figure 13. Comparaison des drogues classées par leur risque total. Contribution du risque pour l'utilisateur en bleu et du risque pour les autres en rouge (218).

b. Intoxication

L'intoxication par les substances psychédéliques s'accompagne d'effets somatiques et physiologiques. On retrouve principalement des signes sympathiques : mydriase, augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique (de l'ordre de 10-30 mmHg), augmentation de la fréquence cardiaque (autour de 85 battements

par minute) (220). On observe également des nausées et parfois des vomissements, des bâillements, des tremblements, une hyper-réflexie tendineuse, des vertiges, une somnolence, un flou visuel. L'électrocardiogramme, l'ionogramme sanguin et la glycémie ne semblent a priori pas perturbés. Certaines drogues comme la MDMA sont également responsables d'une hyperthermie, d'une sudation et d'un bruxisme. L'hyperthermie est une des principales causes de décès liés à la MDMA, ces derniers restant néanmoins rares (221). Ces effets restent transitoires, et n'ont jamais nécessité d'intervention pharmacologique ou médicale dans les essais inclus.

c. Suicide et troubles mentaux

En 1966 déjà, le Docteur Cohen publiait les résultats d'une enquête auprès de 44 psychiatres américains et européens ayant traité 5000 patients avec du LSD (222). Il retrouvait une incidence de tentatives de suicide chez 0,12 % et de suicides chez 0,04 % des sujets souffrant de pathologies mentales. Ces taux étaient nuls chez des sujets sains. Les troubles psychiques prolongés concernaient 0,18 % des sujets souffrant d'une pathologie mentale.

Dans les études observationnelles, on observe une diminution significative du risque suicidaire chez les usagers de psychédéliques. Le risque de survenue de psychose semble également rare. Une revue de cas cliniques et séries de cas rapporte quelques épisodes psychotiques, principalement chez des personnes ayant des antécédents de psychose personnels ou familiaux (223). Aucun cas de trouble délirant persistant ou de schizophrénie n'a été rapporté. Comme nous l'avons vu, il semble que dans un contexte approprié les substances psychédéliques pourraient être efficaces pour traiter des troubles psychiatriques ou addictifs.

En dehors de ce contexte thérapeutique, les drogues psychédéliques ne sont pas associées à des pathologies mentales. Une étude a évalué le lien entre consommation

de psychédéliques et troubles psychiatriques chez 130.152 sujets aux États-Unis (224). La prise de psychédéliques sur la vie entière ou la dernière année n'était associée à aucun trouble mental (thymique, anxieux, psychotique), à un traitement psychiatrique ou à une détresse psychologique. Les auteurs rapportaient au contraire une incidence plus faible de détresse psychologique, de traitement psychiatrique ambulatoire ou hospitalier, d'attaques de panique et d'agoraphobie chez les usagers de LSD, psilocybine ou mescaline.

d. Flashbacks

Les *flashbacks* ont été inclus dans le DSM-IV-TR comme « trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes » (HPPD, *hallucinogen persisting perception disorder*) (Annexe 4) (225). Les données sont très variables à ce sujet. Différents auteurs rapportent des prévalences allant de 15 à 77 % (226). Les manifestations peuvent comporter des perturbations visuelles (hallucinations géométriques, impression de mouvement en vision périphérique, traînée derrière les objets, halos, flashes de couleur, macropsie, micropsie), mais également parfois des manifestations cognitives et émotionnelles. On en retrouve différents niveaux de sévérité, et l'expérience peut être vécue de manière agréable ou désagréable. Leur apparition est favorisée par l'obscurité, l'intention du sujet, la prise de drogue, l'anxiété et la fatigue. Divers traitements ont été proposés et sont réservés aux cas sévères, comme le clonazépam, la clonidine, ou les antipsychotiques de seconde génération (227).

e. Altérations génétiques, carcinogénèse et tératogénèse

Les dommages chromosomiques et leurs possibles conséquences ont rapidement été réévalués (12). Les premières études mentionnant ces altérations utilisaient des doses de LSD anormalement élevées. De nombreuses autres études n'ont pas réussi à répliquer ces résultats. Aucune donnée en faveur d'une

carcinogénèse n'a jamais été publiée. Des études épidémiologiques de grande ampleur n'ont pas retrouvé de mortalité, de malformation ou de retard de croissance chez les nouveau-nés de parents ayant reçu un traitement par LSD.

f. Toxicité cardiaque

Quelques données retrouvent un possible risque cardiaque associé à la MDMA (228). Récemment, plusieurs médicaments anorexigènes comme la fenfluramine ou le benfluorex ont été mis en cause dans l'apparition de valvulopathies et d'hypertension artérielle pulmonaire. Le mécanisme impliqué est un agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} (229). Les substances psychédéliques classiques possédant une affinité pour ce récepteur, la survenue de cet effet indésirable est à surveiller.

VI. Freins au développement des études psychédéliques

Les travaux de recherche sur les substances psychédéliques sont encore préliminaires pour la plupart. Plusieurs éléments freinent son développement.

a. Contexte légal

Les substances psychédéliques sont listées dans le *Schedule I* de l'ONU, aux États-Unis ainsi que dans de nombreux autres pays. En France, ces substances sont inscrites sur la liste des stupéfiants (230). Des licences sont donc nécessaires pour fabriquer et administrer ces drogues. Aux États-Unis, il faut obtenir l'accord de la DEA.

b. Opinion publique

Les substances psychédéliques souffrent encore d'une opinion publique défavorable. Cette image rend difficile le développement de projets de recherche. Elle perturbe également la recherche de financements. Ce sont aujourd'hui principalement

des organisations sans but lucratif qui soutiennent ces projets. Récemment, la MAPS a lancé une campagne de financement participatif pour financer un essai de phase III.

En France, la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes) remet régulièrement des rapports dans lesquels figurent les substances psychédéliques (231). Ainsi, dans le dernier rapport, le néo-chamanisme figure comme tendance à surveiller. L'usage de l'iboga et de l'ayahuasca y est mentionné.

c. Méthodologie

La nature même des substances psychédéliques complique la conception de projets de recherche répondant aux standards méthodologiques actuels (232). L'expérience psychédélique rend difficile le maintien du double-aveugle. Des comparateurs actifs sont alors utilisés, mais certains (amphétamine, faible dose de MDMA...) peuvent induire une aggravation symptomatique (majoration anxieuse par exemple), biaisant ainsi la comparaison.

d. Situation actuelle en France

A ce jour, aucun essai clinique évaluant l'utilisation thérapeutique de substances psychédéliques n'est en cours. Des essais employant la kétamine sont en cours, lors desquels l'altération de l'état de conscience n'est pas recherchée. Sur le site ClinicalTrials.gov, des essais européens sont retrouvés au Danemark et en Suisse.

On peut toutefois noter que le regard médiatique semble évoluer positivement, suite à l'annonce des résultats des études préliminaires anglaises et américaines. De plus, la Société Psychédélique Française a été fondée en 2017 et a depuis tenu des conférences, permettant de mettre en réseau des chercheurs de différents domaines abordant les substances psychédéliques.

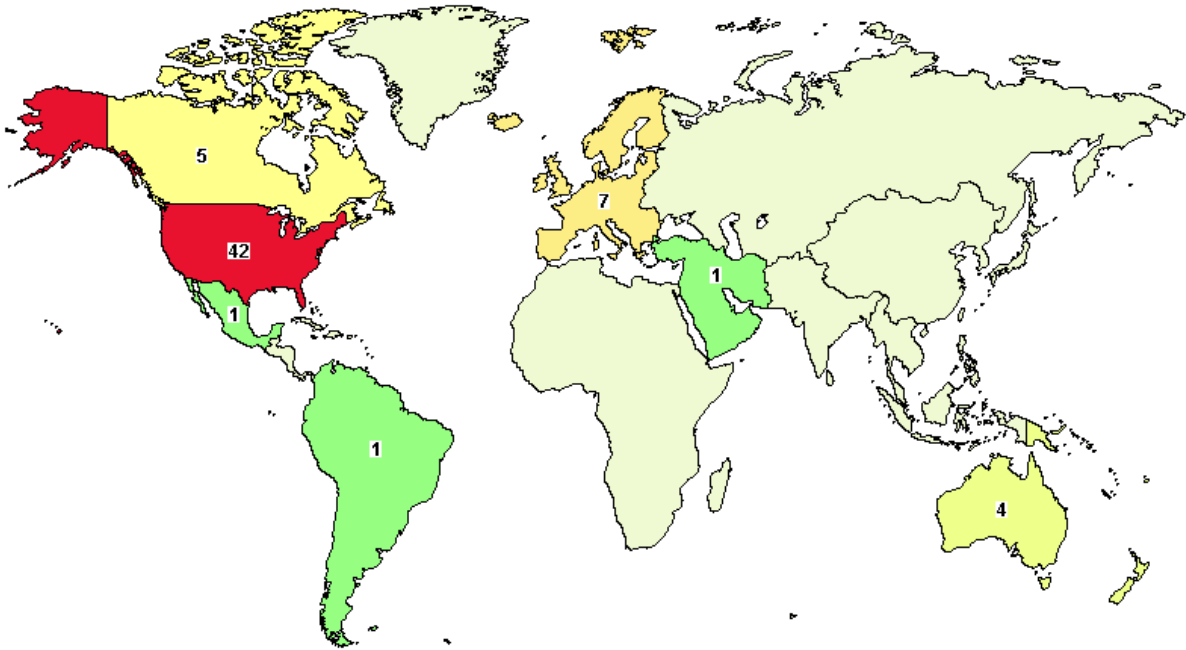


Figure 15. Carte représentant les résultats d'une recherche des essais en cours étudiant une substance psychédélique chez l'humain non sain. Recherche effectuée sur ClinicalTrials.gov avec l'algorithme : Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | NOT healthy | psilocybin OR lysergic OR MDMA OR ayahuasca OR mescaline OR psychedelic. Aucune étude française n'a été retrouvée.

CONCLUSION

Cette revue a donc montré que l'utilisation de substances psychédéliques était actuellement étudiée en santé mentale. Des agonistes sérotoninergiques (LSD, psilocybine, DMT/ayahuasca, DPT), empathogènes (MDMA) et antagonistes NMDA (kétamine) ont été employés dans le traitement de divers troubles psychiatriques (dépression, anxiété en fin de vie, trouble de stress post-traumatique, trouble obsessionnel compulsif) et liés à l'usage de substances (alcool, tabac, héroïne, cocaïne), dans un contexte de recherche interventionnelle. Des données préliminaires suggèrent une possible efficacité de ces substances dans les troubles du comportement alimentaire et la suicidalité ainsi que des modifications de la personnalité. Les effets observés sont souvent rapides et persistants.

Ces substances sont fréquemment administrées dans un contexte thérapeutique. La thérapie psychédélique se découpe classiquement en une première phase de préparation (recueil d'informations, alliance, informations à propos de la substance), une ou plusieurs séances assistées par une substance psychédélique, et enfin une phase d'intégration. Le but des séances pharmaco-assistées est d'induire une expérience psychédélique de forte intensité, dite paroxystique. En effet, certaines dimensions de cette expérience sont associées à de meilleurs résultats. La principale d'entre elles est le sentiment d'infinité océanique : expérience d'unité, béatitude, insight, expérience spirituelle. L'expérience psychédélique étant sensible au contexte, le rôle du psychothérapeute est alors de favoriser la survenue d'une telle expérience tout en diminuant l'anxiété.

Les études rapportées dans cette revue possèdent quelques limites, de prochaines études devraient présenter une méthodologie plus rigoureuse. Un des

enjeux sera d'inclure un nombre de sujets plus important. Ainsi, un essai de phase III de la MAPS devrait étudier l'efficacité de la MDMA dans le TSPT chez 200 à 300 sujets. Un autre enjeu sera de comparer ces traitements psychédéliques à un traitement actif et recommandé. Ce sera le cas d'un essai de la Beckley Foundation qui comparera l'efficacité antidépressive de la psilocybine à celle de l'escitalopram.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*. 25 déc 2017;
2. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1 févr 1994;51(2):98-108.
3. Godlee F, Hurley R. The war on drugs has failed: doctors should lead calls for drug policy reform. *BMJ*. 14 nov 2016;355:i6067.
4. Sessa B. Shaping the renaissance of psychedelic research. *The Lancet*. 21 juill 2012;380(9838):200-1.
5. The long trip to the clinic. *New Scientist*. 25 nov 2017;236(3153):5.
6. The Third Wave's Manifesto [Internet]. The Third Wave. 2015 [cité 4 mai 2018]. Disponible sur: <https://thethirdwave.co/manifesto/>
7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health).
8. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 9 nov 2013;382(9904):1575-86.
9. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. févr 2016;3(2):171-8.
10. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD, Agrees on Special Protocol Assessment for Phase 3 Trials [Internet]. MAPS. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.maps.org/news/media/6786-press-release-fda-grants-breakthrough-therapy-designation-for-mdma-assisted-psychotherapy-for-ptsd,-agrees-on-special-protocol-assessment-for-phase-3-trials>
11. Psychedelic Research Timeline [Internet]. The Beckley Foundation. 2016 [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <http://beckleyfoundation.org/psychedelic-research-timeline-2/>
12. Hobbs J. *The Medical History of Psychedelic Drugs* [Thèse]. University of Cambridge; 2007.
13. Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CAP. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms? *Econ Bot*. 1 juin 2011;65(2):121-8.

14. Samorini G. The oldest Representations of Hallucinogenic Mushrooms in the world (Sahara Desert, 9000-7000 B.P.). *Integration*. 1992;2/3:69-78.
15. Rush JA. *Entheogens and the Development of Culture: The Anthropology and Neurobiology of Ecstatic Experience*. North Atlantic Books; 2013. 673 p.
16. El-Seedi HR, De Smet PAGM, Beck O, Possnert G, Bruhn JG. Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J Ethnopharmacol*. 3 oct 2005;101(1-3):238-42.
17. Mitchell SW. Remarks on the Effects of Anhelonium Lewinii (the Mescal Button). *Br Med J*. 5 déc 1896;2(1875):1625-9.
18. Perrine DM. Western Medicine Meets Peyote. 2001;2:47.
19. McKenna TK. *Food of the gods : the search for the original tree of knowledge. A radical history of plants, drugs, and human evolution*. New York: Bantam; 1992.
20. Wasson RG. Seeking the Magic Mushroom. *LIFE*. 13 mai 1957;100-20.
21. Wasson RG, Heim R. Les Champignons hallucinogènes du Mexique : études ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques, par Roger Heim et R. Gordon Wasson. Éditions du Muséum national d'histoire naturelle; 1959.
22. Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia*. 1 mars 1958;14(3):107-9.
23. Schultes RE. The beta-carboline Hallucinogens of South America. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 juill 1982;14(3):205-20.
24. Spruce R, Wallace AR. *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 Pastasa; 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*. London : Macmillan; 1908. 576 p.
25. O'Connel FD, Lynn EV. The Alkaloid of *Banisteriopsis Inebrians* Morton. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed)*. 1 déc 1953;42(12):753-4.
26. Marderosian AH, Pinkley HV, Dobbins MF. Native use and occurrence of N,N-Dimethyltryptamine in the leaves of *Banisteriopsis rusbyana*. *Am J Pharm Sci Support Public Health*. oct 1968;140(5):137-47.
27. Hofmann A. *LSD, my problem child*. New York: McGraw-Hill; 1980.
28. D-lysergic acid diethyl amide [Internet]. US2438259A, 1948 [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US2438259/en>
29. Benzenhöfer U, Passie T. [The early history of « Ecstasy »]. *Nervenarzt*. janv 2006;77(1):95-6, 98-9.
30. Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*. 1 août 2010;105(8):1355-61.

31. Stolaroff MJ. *The Secret Chief Revealed*. Revised. Sarasota, FL: Multidisciplinary Assn for; 2004. 176 p.
32. Richard D, Senon J-L, Valleur M, Collectif, Kahn A. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Paris: Larousse; 2009. 751 p.
33. Greifenstein FE, Devault M, Yoshitake J, Gajewski JE. A study of a 1-aryl cyclohexyl amine for anesthesia. *Anesth Analg*. oct 1958;37(5):283-94.
34. Corsen G, Domino EF. Dissociative Anesthesia: Further Pharmacologic Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivative CI-581. *Anesthesia & Analgesia*. févr 1966;45(1):29.
35. Rouhier A. *La plante qui fait les yeux émerveillés : le Peyotl*. 1926.
36. Claude H, Ey H. La Mescaline, substance hallucinogène. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*. 1934;115:838-41.
37. Ey H. *Traité des hallucinations*. Masson; 1973. 858 p.
38. Hoffer A, Osmond H. The adrenochrome model and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. janv 1959;128(1):18-35.
39. Rinkel M, DeSHON HJ, Hyde RW, Solomon HC. Experimental schizophrenia-like symptoms. *Am J Psychiatry*. févr 1952;108(8):572-8.
40. Tanne JH. Humphry Osmond. *BMJ*. 20 mars 2004;328(7441):713.
41. Smith CM. A new adjunct to the treatment of alcoholism: the hallucinogenic drugs. *Q J Stud Alcohol*. sept 1958;19(3):406-17.
42. Sandison RA, Spencer AM, Whitelaw JD. The therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *J Ment Sci*. avr 1954;100(419):491-507.
43. Sandison RA, Whitelaw JD. Further studies in the therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *J Ment Sci*. avr 1957;103(431):332-43.
44. Geert-Joergensen E, Hertz M, Knudsen K, Kristensen K. LSD-treatment. Experience gained within a three-year-period. *Acta Psychiatr Scand*. 1964;40:SUPPL 180:373+.
45. Leuner H. [Psychotherapy with the aid of hallucinogenic drugs]. *Arzneimittelforschung*. févr 1966;16(2):253-5.
46. Pahnke WN. *Drugs and Mysticism: An Analysis of the Relationship Between Psychedelic Drugs and the Mystical Consciousness: a Thesis [Thèse de philosophie]*. Harvard University; 1963.
47. Doblin R. Dr. Leary's Concord Prison Experiment: a 34-year follow-up study. *J Psychoactive Drugs*. déc 1998;30(4):419-26.
48. Timothy Leary [Internet]. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <https://psychology.fas.harvard.edu/people/timothy-leary>
49. Kast EC, Collins VJ. Study of Lysergic Acid Diethylamide as an Analgesic Agent. *Anesthesia & Analgesia*. juin 1964;43(3):285.

50. Robert R. Contribution à l'étude des manifestations neuro-psychiques induites par la psilocybine chez le sujet normal. A propos de 35 protocoles réalisés chez des peintres [Thèse de médecine]. Faculté de médecine de Paris; 1962.
51. Quélin A-M. La psilocybine en psychiatrie clinique et expérimentale [Thèse]. Faculté de médecine de Paris; 1960.
52. Grinspoon L, Bakalar JB. The psychedelic drug therapies. *Curr Psychiatr Ther.* 1981;20:275-83.
53. Dyck E. 'Hitting Highs at Rock Bottom': LSD Treatment for Alcoholism, 1950–1970. *Soc Hist Med.* 1 août 2006;19(2):313-29.
54. Cohen MM, Hirschhorn K, Frosch WA. In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25. *N Engl J Med.* 16 nov 1967;277(20):1043-9.
55. Egozcue J, Irwin S, Maruffo CA. Chromosomal Damage in LSD Users. *JAMA.* 15 avr 1968;204(3):214-8.
56. Cohen MM, Mukherjee AB. Meiotic chromosome damage induced by LSD-25. *Nature.* 7 sept 1968;219(5158):1072-4.
57. Zellweger H, McDonald JS, Abbo G. Is lysergic-acid diethylamide a teratogen? *Lancet.* 18 nov 1967;2(7525):1066-8.
58. Glass GS, Bowers MB. Chronic psychosis associated with long-term psychotomimetic drug abuse. *Arch Gen Psychiatry.* août 1970;23(2):97-103.
59. Hensala JD, Epstein LJ, Blacker KH. LSD and psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry.* mai 1967;16(5):554-9.
60. Cohen S. Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *J Nerv Ment Dis.* janv 1960;130:30-40.
61. Horowitz MJ. Flashbacks: recurrent intrusive images after the use of LSD. *Am J Psychiatry.* oct 1969;126(4):565-9.
62. Shick JFE, Smith DE. Analysis of the LSD Flashback. *Journal of Psychedelic Drugs.* sept 1970;3(1):13-9.
63. Lee MA, Shlain B. *Acid Dreams: The Complete Social History of LSD: The CIA, the Sixties, and Beyond.* Revised edition. New York: Grove Press; 1994. 384 p.
64. Leary T, Metzner R, Alpert R. *The Psychedelic Experience: A Manual Based on the Tibetan Book of the Dead.* University Books; 1964. 159 p.
65. Minutaglio B, Davis SL. *The Most Dangerous Man in America: Timothy Leary, Richard Nixon and the Hunt for the Fugitive King of LSD.* Twelve; 2018. 400 p.
66. Department of State. 9/1789- (Predecessor), National Archives and Records Administration. Office of the Federal Register. 4/1/1985-. *Drug Abuse Control Amendments. Stat., 89-74 1965 p. 235.*
67. *LSD and other Depressant and Stimulant Drugs, Possession Restriction. Stat., 90-639 1968 p. 1361.*
68. *Controlled Substances Act. 84, 91-513 1970 p. 1236.*

69. UN General Assembly. 1971 Convention on Psychotropic Substances. 1975. Report No.: A/RES/3443.
70. Lewin L. Phantastica : die betäubenden und erregenden Genussmittel für Ärzte und Nichtärzte. Berlin : G. Stilke; 1924. 394 p.
71. Delbrouck M. Psychopharmacologie: à l'usage du médecin et du psychothérapeute. De Boeck Supérieur; 2016. 484 p.
72. Journal of Altered States of Consciousness. Baywood Publishing Company; 1979. 388 p.
73. CISMeF. HeTOP [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: https://www.hetop.eu/hetop/#rr=MSH_D_006213&q=psychodysleptique
74. Lantéri-Laura G. Les hallucinations. Masson; 1991. IX-178.
75. Hollister LE. Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: A critical comparison. Annals of the New York Academy of Sciences. 1962;96:80-8.
76. Salomon L. Cerveau, drogues et dépendances. Humensis; 2014. 146 p.
77. Zohar J, Stahl S, Moller H-J, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. Eur Neuropsychopharmacol. déc 2015;25(12):2318-25.
78. Ruck CA, Bigwood J, Staples D, Ott J, Wasson RG. Entheogens. J Psychedelic Drugs. juin 1979;11(1-2):145-6.
79. Nichols DE. Differences Between the Mechanism of Action of MDMA, MBDB, and the Classic Hallucinogens. Identification of a New Therapeutic Class: Entactogens. Journal of Psychoactive Drugs. 1 oct 1986;18(4):305-13.
80. Brust JCM, Garcia-Larrea L. Aspects neurologiques de l'addiction. Elsevier Masson; 2011. 580 p.
81. Carhart-Harris R, Nutt D. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. J Psychopharmacol. sept 2017;31(9):1091-120.
82. Andrade R. Serotonergic regulation of neuronal excitability in the prefrontal cortex. Neuropharmacology. sept 2011;61(3):382-6.
83. Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM, et al. A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. J Neurosci. 4 janv 2017;37(1):120-8.
84. Boothman LJ, Allers KA, Rasmussen K, Sharp T. Evidence that central 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B/C} receptors regulate 5-HT cell firing in the dorsal raphe nucleus of the anaesthetised rat. Br J Pharmacol. juill 2003;139(5):998-1004.
85. Schindler EAD, Wallace RM, Slosower JA, D'Souza DC. Neuroendocrine Associations Underlying the Persistent Therapeutic Effects of Classic Serotonergic Psychedelics. Front Pharmacol. 1 mars 2018;9.
86. Szabo A. Psychedelics and Immunomodulation: Novel Approaches and Therapeutic Opportunities. Front Immunol. 14 juill 2015;6.

87. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. sept 2010;11(9):642-51.
88. Wacker D, Wang S, McCorvy JD, Betz RM, Venkatakrishnan AJ, Levit A, et al. Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. *Cell*. 26 janv 2017;168(3):377-389.e12.
89. Shulgin AT, Shulgin A, Joy D. *Tihkal: The Continuation*. Berkeley, CA: Transform Press,U.S.; 1997. 804 p.
90. Ljuslin M, Schaller A. Réémergence de la médecine psychédélique. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother*. 2017;168(03):0.
91. Mačiulaitis R, Kontrimavičiūtė V, Bressolle F, Briedis V. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. *Hum Exp Toxicol*. 1 mars 2008;27(3):181-94.
92. Popik P, Skolnick P. Pharmacology of Ibogaine and Ibogaine-Related Alkaloids. In: Cordell GA, éditeur. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Academic Press; 1999. p. 197-231.
93. Shulgin AT, Shulgin A. *Pihkal: A Chemical Love Story*. Berkeley, Calif: Transform Press,U.S.; 1995. 978 p.
94. Eiden LE, Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2011;1216:86-98.
95. Miller GM. The Emerging Role of Trace Amine Associated Receptor 1 in the Functional Regulation of Monoamine Transporters and Dopaminergic Activity. *J Neurochem*. janv 2011;116(2):164-76.
96. Parrott AC. Oxytocin, cortisol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine: neurohormonal aspects of recreational « ecstasy ». *Behav Pharmacol*. 2016;27(8):649-58.
97. Rupp AM. *Psychedelic Drugs and the Serotonergic System* [Internet]. Sapiensoup Blog. 2017 [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://sapiensoup.com/serotonin>
98. Tyler MW, Yourish HB, Ionescu DF, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. *ACS Chem Neurosci*. 21 juin 2017;8(6):1122-34.
99. Valdés LJ, Díaz J, Paul AG. Ethnopharmacology of ska María Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Játiva-M.). *Journal of Ethnopharmacology*. 1 mai 1983;7(3):287-312.
100. MacLean KA, Johnson MW, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR. Dose-related effects of salvinorin A in humans: dissociative, hallucinogenic, and memory effects. *Psychopharmacology*. 1 mars 2013;226(2):381-92.
101. Revonsuo A, Kallio S, Sikka P. What is an altered state of consciousness? *Philosophical Psychology*. 1 avr 2009;22(2):187-204.
102. Swanson LR. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Front Pharmacol*. 2 mars 2018;9.

103. Preller KH, Vollenweider FX. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. In: Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 221-56. (Current Topics in Behavioral Neurosciences).
104. Kometer M, Vollenweider FX. Serotonergic Hallucinogen-Induced Visual Perceptual Alterations. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:257-82.
105. Díaz JL. Sacred plants and visionary consciousness. *Phenom Cogn Sci*. 1 juin 2010;9(2):159-70.
106. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG, Bolstridge M, Feilding A, Nutt DJ. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2015;232(4):785-94.
107. Kaelen M, Roseman L, Kahan J, Santos-Ribeiro A, Orban C, Lorenz R, et al. LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(7):1099-109.
108. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol (Oxford)*. nov 2011;25(11):1434-52.
109. Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, et al. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol (Oxford)*. janv 2007;21(1):50-64.
110. Luke DP, Terhune DB. The induction of synaesthesia with chemical agents: a systematic review. *Front Psychol*. 17 oct 2013;4.
111. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. août 2006;187(3):268-83; discussion 284-292.
112. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis*. oct 1984;172(10):577-95.
113. Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Neuroticism is associated with challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Pers Individ Dif*. 15 oct 2017;117:155-60.
114. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. déc 2016;30(12):1268-78.
115. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos J-MS, Johnson MW, Griffiths RR. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol*. déc 2016;30(12):1279-95.
116. Bouso JC, Fábregas JM, Antonijoan RM, Rodríguez-Fornells A, Riba J. Acute effects of ayahuasca on neuropsychological performance: differences in executive function between experienced and occasional users. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2013;230(3):415-24.

117. Kraehenmann R, Pokorny D, Aicher H, Preller KH, Pokorny T, Bosch OG, et al. LSD Increases Primary Process Thinking via Serotonin 2A Receptor Activation. *Front Pharmacol.* 8 nov 2017;8.
118. Zegans LS, Pollard JC, Brown D. The effects of LSD-25 on creativity and tolerance to regression. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1967;16(6):740-9.
119. Krippner S. Research in creativity and psychedelic drugs. *Int J Clin Exp Hypn.* oct 1977;25(4):274-90.
120. Mishara A, Bonoldi I, Allen P, Rutigliano G, Perez J, Fusar-Poli P, et al. Neurobiological Models of Self-Disorders in Early Schizophrenia. *Schizophr Bull.* juill 2016;42(4):874-80.
121. Millièrè R. Looking for the Self: Phenomenology, Neurophysiology and Philosophical Significance of Drug-induced Ego Dissolution. *Front Hum Neurosci.* 23 mai 2017;11.
122. Masters R, Houston J. *The Varieties of Psychedelic Experience: The Classic Guide to the Effects of LSD on the Human Psyche.* Rochester, Vt: Park Street Press; 2000. 336 p.
123. Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLoS One.* 17 févr 2012;7(2).
124. Leary T, Litwin GH, Metzner R. Reactions to psilocybin administered in a supportive environment. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1963;137(6):561-73.
125. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *J Psychopharmacol.* août 2008;22(6):603-20.
126. Shulgin AT, Shulgin LA, Jacob P. A protocol for the evaluation of new psychoactive drugs in man. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* mai 1986;8(5):313-20.
127. Maslow AH. *Religions, values, and peak-experiences.* Columbus: Ohio State University Press; 1964. 123 p. (The Kappa Delta Pi lecture series ; 35.).
128. Pahnke WN. The Psychedelic Mystical Experience in the Human Encounter with Death. *Harvard Theological Review.* janv 1969;62(01):1-21.
129. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol.* 1 mars 2015;29(3):241-53.
130. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med.* mai 2016;46(7):1379-90.
131. MacLean KA, Leoutsakos J-MS, Johnson MW, Griffiths RR. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *J Sci Study Relig.* déc 2012;51(4):721-37.
132. Caird D. The Structure of Hood's Mysticism Scale: A Factor-Analytic Study. *Journal for the Scientific Study of Religion.* 1988;27(1):122-7.

133. Riba J, Rodríguez-Fornells A, Strassman RJ, Barbanoj MJ. Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2001;62(3):215-23.
134. Dittrich A. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry.* juill 1998;31 Suppl 2:80-4.
135. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLOS ONE.* 31 août 2010;5(8):e12412.
136. Sandison RA. Certainty and uncertainty in the LSD treatment of psychoneurosis. In: Crockett R, Sandison RA, Walk A, éditeurs. *Hallucinogenic Drugs and Their Psychotherapeutic Use.* H.K.Lewis & Co Ltd; 1963.
137. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine.* 21 juill 2009;6(7):e1000097.
138. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* mars 2018;49:7-11.
139. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1 août 2010;67(8):793-802.
140. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1 août 2006;63(8):856-64.
141. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *AJP.* 1 oct 2013;170(10):1134-42.
142. Lai R, Katalinic N, Glue P, Somogyi AA, Mitchell PB, Leyden J, et al. Pilot dose-response trial of i.v. ketamine in treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry.* sept 2014;15(7):579-84.
143. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry.* 15 déc 2014;76(12):970-6.
144. Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenicek T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(4):287-93.
145. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry.* 15 févr 2000;47(4):351-4.
146. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular

- and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2016;134(1):48-56.
147. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology.* 1 févr 2018;235(2):399-408.
 148. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry.* 1 juill 2016;3(7):619-27.
 149. Osório F de L, Sanches RF, Macedo LR, Santos D, G R, Maia-de-Oliveira JP, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* mars 2015;37(1):13-20.
 150. Sanches RF, de Lima Osório F, dos Santos RG, Macedo LRH, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* févr 2016;36(1):77.
 151. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1960;23(1):56-62.
 152. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* avr 1979;134:382-9.
 153. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep.* 1 juin 1962;10(3):799-812.
 154. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry.* 1 sept 2003;54(5):573-83.
 155. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 1 déc 2016;30(12):1165-80.
 156. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 1 déc 2016;30(12):1181-97.
 157. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 3 janv 2011;68(1):71-8.
 158. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* juill 2014;202(7):513.

159. Richards WA, Rhead JC, Grof S, Goodman LE, Leo FD, Rush L. DPT as an Adjunct in Brief Psychotherapy with Cancer Patients. *Omega (Westport)*. 1 févr 1980;10(1):9-26.
160. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. 1970;
161. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 1961;4(6):561-71.
162. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):361-70.
163. Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MA, Gómez-Jarabo G. MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs*. sept 2008;40(3):225-36.
164. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol*. 1 avr 2011;25(4):439-52.
165. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a clinician-administered PTSD scale. *Journal of Traumatic Stress*. 8(1):75-90.
166. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*. 1 janv 2013;27(1):28-39.
167. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol*. 1 janv 2013;27(1):40-52.
168. Foa EB, Cashman L, Jaycox L, Perry K. The validation of a self-report measure of posttraumatic stress disorder: The Posttraumatic Diagnostic Scale. *Psychological Assessment*. 1997;9(4):445-51.
169. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2006;67(11):1735-40.
170. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1 nov 1989;46(11):1006-11.
171. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 1 mars 2015;29(3):289-99.
172. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine Psychedelic Therapy (KPT): A Review of the Results of Ten Years of Research. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 juin 1997;29(2):165-83.

173. Smart RG, Storm T, Baker EF, Solursh L. A controlled study of lysergide in the treatment of alcoholism. 1. The effects on drinking behavior. *Q J Stud Alcohol.* sept 1966;27(3):469-82.
174. Ludwig A, Levine J, Stark L, Lazar R. A clinical study of LSD treatment in alcoholism. *Am J Psychiatry.* juill 1969;126(1):59-69.
175. Bowen WT, Soskin RA, Chotlos JW. Lysergic acid diethylamide as a variable in the hospital treatment of alcoholism: a follow-up study. *J Nerv Ment Dis.* févr 1970;150(2):111-8.
176. Hollister LE, Shelton J, Krieger G. A controlled comparison of lysergic acid diethylamide (LSD) and dextroamphetamine in alcoholics. *Am J Psychiatry.* avr 1969;125(10):1352-7.
177. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA.* 15 juin 1970;212(11):1856-63.
178. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol.* 1 juill 2012;26(7):994-1002.
179. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 1 déc 2002;23(4):273-83.
180. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single Versus Repeated Sessions of Ketamine-Assisted Psychotherapy for People with Heroin Dependence. *Journal of Psychoactive Drugs.* 1 mars 2007;39(1):13-9.
181. Savage C, McCabe OL. Residential Psychedelic (LSD) Therapy for the Narcotic Addict: A Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juin 1973;28(6):808-14.
182. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 1 nov 2014;28(11):983-92.
183. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term Follow-up of Psilocybin-facilitated Smoking Cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse.* janv 2017;43(1):55-60.
184. Dakwar E, Levin F, Foltin RW, Nunes EV, Hart CL. The Effects of Subanesthetic Ketamine Infusions on Motivation to Quit and Cue-Induced Craving in Cocaine-Dependent Research Volunteers. *Biological Psychiatry.* 1 juill 2014;76(1):40-6.
185. McConaughy EA. Development of the University of Rhode Island Change Assessment (URICA) Scale: A Device for the Measurement of Stages of Change. University of Rhode Island; 1981. 108 p.
186. Dakwar E, Hart C, Levin F, Nunes E, Foltin R. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Mol Psychiatry.* janv 2017;22(1):76-81.
187. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, Hu MC, Foltin RW, Levin FR. A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study. *Neuropharmacology.* 5 janv 2018;

188. Feduccia AA, Holland J, Mithoefer MC. Progress and promise for the MDMA drug development program. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2018;235(2):561-71.
189. Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Front Pharmacol*. 2 mars 2016;7.
190. Liester MB. A review of lysergic acid diethylamide (LSD) in the treatment of addictions: historical perspectives and future prospects. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014;7(3):146-56.
191. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol*. 1 déc 2016;30(12):1220-9.
192. Mangini M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research. *J Psychoactive Drugs*. déc 1998;30(4):381-418.
193. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. juin 2016;6(3):193-213.
194. Bogenschutz MP, Johnson MW. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 janv 2016;64:250-8.
195. Bello P-Y, Toufik A, Gandilhon M, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004 - Sixième rapport national du dispositif TREND. *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*; 2005. 178 p.
196. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, World Health Organization, éditeurs. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. 146 p.
197. Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Gálvez V, Glozier N, et al. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 avr 2016;19(4).
198. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol*. 17 janv 2018;8.
199. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes M, Pessoa J, et al. A randomized placebo-controlled trial on the antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression. 15 août 2017;
200. Lafrance A, Loizaga-Velder A, Fletcher J, Renelli M, Files N, Tupper KW. Nourishing the Spirit: Exploratory Research on Ayahuasca Experiences along the Continuum of Recovery from Eating Disorders. *Journal of Psychoactive Drugs*. 20 oct 2017;49(5):427-35.
201. Alper KR, Lotsof HS, Frenken GM, Luciano DJ, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict*. 1999;8(3):234-42.

202. Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(1):24-36.
203. Malcolm BJ, Polanco M, Barsuglia JP. Changes in Withdrawal and Craving Scores in Participants Undergoing Opioid Detoxification Utilizing Ibogaine. *J Psychoactive Drugs*. 2 avr 2018;1-10.
204. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale R, Ervin FR, Kamlet JD, et al. Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. In: *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Elsevier; 2001. p. 155-71.
205. Schenberg EE, de Castro Comis MA, Chaves BR, da Silveira DX. Treating drug dependence with the aid of ibogaine: a retrospective study. *J Psychopharmacol (Oxford)*. nov 2014;28(11):993-1000.
206. Bouso JC, dos Santos RG, Alcázar-Córcoles MÁ, Hallak JEC. Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 avr 2018;87:118-32.
207. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology*. 1 mars 2015;29(3):280-8.
208. Argento E, Strathdee SA, Tupper K, Braschel M, Wood E, Shannon K. Does psychedelic drug use reduce risk of suicidality? Evidence from a longitudinal community-based cohort of marginalised women in a Canadian setting. *BMJ Open*. 21 sept 2017;7(9).
209. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *PNAS*. 26 avr 2016;113(17):4853-8.
210. Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, Chialvo DR. Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Human Brain Mapping*. 2014;35(11):5442-56.
211. Petri G, Expert P, Turkheimer F, Carhart-Harris R, Nutt D, Hellyer PJ, et al. Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface*. 6 déc 2014;11(101):20140873.
212. Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*. 14 mars 2018;
213. Atasoy S, Roseman L, Kaelen M, Kringelbach ML, Deco G, Carhart-Harris RL. Connectome-harmonic decomposition of human brain activity reveals dynamical repertoire re-organization under LSD. *Scientific Reports*. 15 déc 2017;7(1):17661.
214. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 27 déc 2017;
215. Miller WR. The phenomenon of quantum change. *Journal of Clinical Psychology*. 2004;60(5):453-60.

216. Fosha D. Quantum transformation in trauma and treatment: traversing the crisis of healing change. *J Clin Psychol.* mai 2006;62(5):569-83.
217. Ezquerra-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology.* 12 janv 2018;
218. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet.* 6 nov 2010;376(9752):1558-65.
219. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Science International.* 1 mars 2018;284:141-5.
220. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology.* 1 mars 2014;24(3):342-56.
221. Parrott AC. MDMA and temperature: A review of the thermal effects of 'Ecstasy' in humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 févr 2012;121(1):1-9.
222. Wyss M-A. Les intoxications par le LSD 25: Problèmes medico-legaux. Masson; 1970. 159 p.
223. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol.* avr 2017;7(4):141-57.
224. Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS One.* 19 août 2013;8(8).
225. American Psychiatric Association, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull M-C. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
226. Pflieger C. Les flashbacks induits par les psychodysléptiques hallucinogènes, Abstract. *Psychotropes.* 2005;11(1):9-32.
227. G Lerner A, Rudinski D, Bor O, Goodman C. Flashbacks and HPPD: A Clinical-oriented Concise Review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2014;51(4):296-301.
228. Droogmans S, Cosyns B, D'haenen H, Creten E, Weytjens C, Franken PR, et al. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1 nov 2007;100(9):1442-5.
229. Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin receptors and heart valve disease--it was meant 2B. *Pharmacol Ther.* nov 2011;132(2):146-57.
230. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
231. Miviludes. Rapport annuel d'activité 2016-2017. 2018.
232. Hendy K. Placebo Problems: Boundary Work in the Psychedelic Science Renaissance. In: *Plant Medicines, Healing and Psychedelic Science.* Springer, Cham; 2018. p. 151-66.

ANNEXE 1

1248

PUBLIC LAW 91-513—OCT. 27, 1970

[84 STAT.]

(C) Abuse of the drug or other substance may lead to limited physical dependence or psychological dependence relative to the drugs or other substances in schedule III.

(5) SCHEDULE V.—

(A) The drug or other substance has a low potential for abuse relative to the drugs or other substances in schedule IV.

(B) The drug or other substance has a currently accepted medical use in treatment in the United States.

(C) Abuse of the drug or other substance may lead to limited physical dependence or psychological dependence relative to the drugs or other substances in schedule IV.

(c) Schedules I, II, III, IV, and V shall, unless and until amended pursuant to section 201, consist of the following drugs or other substances, by whatever official name, common or usual name, chemical name, or brand name designated:

SCHEDULE I

Opiates.

(a) Unless specifically excepted or unless listed in another schedule, any of the following opiates, including their isomers, esters, ethers, salts, and salts of isomers, esters, and ethers, whenever the existence of such isomers, esters, ethers, and salts is possible within the specific chemical designation:

- (1) Acetylmethadol.
- (2) Allylprodine.
- (3) Alphacetylmethadol.
- (4) Alphameprodine.
- (5) Alphamethadol.
- (6) Benzethidine.
- (7) Betacetylmethadol.
- (8) Betameprodine.
- (9) Betamethadol.
- (10) Betaprodine.
- (11) Clonitazene.
- (12) Dextromoramide.
- (13) Dextrorphan.
- (14) Diampromide.
- (15) Diethylthiambutene.
- (16) Dimenoxadol.
- (17) Dimpheptanol.
- (18) Dimethylthiambutene.
- (19) Dioxaphetyl butyrate.
- (20) Dipipanone.
- (21) Ethylmethylthiambutene.
- (22) Etonitazene.
- (23) Etoxeridine.
- (24) Furethidine.
- (25) Hydroxypethidine.
- (26) Ketobemidone.
- (27) Levomoramide.
- (28) Levophenacymorphan.
- (29) Morpheridine.
- (30) Noracymethadol.
- (31) Norlevorphanol.
- (32) Normethadone.
- (33) Norpipanone.
- (34) Phenadoxone.
- (35) Phenampromide.

- (36) Phenomorphan.
- (37) Phenoperidine.
- (38) Piritramide.
- (39) Proheptazine.
- (40) Properidine.
- (41) Racemoramide.
- (42) Trimeperidine.

(b) Unless specifically excepted or unless listed in another schedule, any of the following opium derivatives, their salts, isomers, and salts of isomers whenever the existence of such salts, isomers, and salts of isomers is possible within the specific chemical designation:

- (1) Acetorphine.
- (2) Acetyldihydrocodeine.
- (3) Benzylmorphine.
- (4) Codeine methylbromide.
- (5) Codeine-N-Oxide.
- (6) Cyprenorphine.
- (7) Desomorphine.
- (8) Dihydromorphine.
- (9) Etorphine.
- (10) Heroin.
- (11) Hydromorphanol.
- (12) Methyl-desorphine.
- (13) Methylhydromorphine.
- (14) Morphine methylbromide.
- (15) Morphine methylsulfonate.
- (16) Morphine-N-Oxide.
- (17) Myrophine.
- (18) Nicocodeine.
- (19) Nicomorphine.
- (20) Normorphine.
- (21) Pholcodine.
- (22) Thebacon.

(c) Unless specifically excepted or unless listed in another schedule, any material, compound, mixture, or preparation, which contains any quantity of the following hallucinogenic substances, or which contains any of their salts, isomers, and salts of isomers whenever the existence of such salts, isomers, and salts of isomers is possible within the specific chemical designation:

- (1) 3,4-methylenedioxy amphetamine.
- (2) 5-methoxy-3,4-methylenedioxy amphetamine.
- (3) 3,4,5-trimethoxy amphetamine.
- (4) Bufotenine.
- (5) Diethyltryptamine.
- (6) Dimethyltryptamine.
- (7) 4-methyl-2,5-dimethoxyamphetamine.
- (8) Ibogaine.
- (9) Lysergic acid diethylamide.
- (10) Marihuana.
- (11) Mescaline.
- (12) Peyote.
- (13) N-ethyl-3-piperidyl benzilate.
- (14) N-methyl-3-piperidyl benzilate.
- (15) Psilocybin.
- (16) Psilocyn.
- (17) Tetrahydrocannabinols.

Figure. Extrait du *Controlled Substances Act de 1970*. Drogues listées dans le Schedule I (68).

ANNEXE 2

SCHEDULES

*Lists of substances in the Schedules**

LIST OF SUBSTANCES IN SCHEDULE I

<i>INN</i>	<i>Other non-proprietary or trivial names</i>	<i>Chemical name</i>
1.	DET	<i>N,N</i> -diethyltryptamine
2.	DMHP	3-(1,2-dimethylheptyl)-1-hydroxy-7,8,9,10 tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6 <i>H</i> -dibenzo[b,d] pyran
3.	DMT	<i>N,N</i> -dimethyltryptamine
4. (+)-LYSERGIDE	LSD, LSD-25	(+)- <i>N,N</i> -diethyllysergamide (<i>d</i> -lysergic acid diethylamide)
5.	mescaline	3,4,5-trimethoxyphenethylamine
6.	parahexyl	3-hexyl-1-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6 <i>H</i> -dibenzo[b,d] pyran
7.	psilocine, psilocin	3-(1-dimethylaminoethyl)-4-hydroxyindole
8. PSILOCYBINE		3-(2-dimethylaminoethyl)indol-4-yl dihydrogen phosphate
9.	STP, DOM	2-amino-1-(2,5-dimethoxy-4-methyl)phenylpropane
10.	tetrahydrocannabinols, all isomers	1-hydroxy-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6 <i>H</i> -dibenzo[b,d] pyran

* The names printed in capitals in the left-hand column are the International Non-Proprietary Names (INN). With one exception ((+)-LYSERGIDE), other non-proprietary or trivial names are given only where no INN has yet been proposed.

LIST OF SUBSTANCES IN SCHEDULE II

<i>INN</i>	<i>Other non-proprietary or trivial names</i>	<i>Chemical name</i>
1. AMPHETAMINE		(+)-2-amino-1-phenylpropane
2. DEXAMPHETAMINE		(+)-2-amino-1-phenylpropane
3. METHAMPHETAMINE		(+)-2-methylamino-1-phenylpropane
4. METHYLPHENIDATE		2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetic acid, methyl ester

Figure. Extrait de la Convention on Psychotropic Substances de 1971. Drogues listées dans le Schedule I (69).

ANNEXE 3


PRISMA 2009 Checklist

M1 Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Titre
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants; and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	45
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	46
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	46
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	46
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	46
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	46-47
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	47
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	47
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	-
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	-
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	-

 **PRISMA 2009 Checklist**

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	47-48
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	51-85
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	-
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	51-85
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	86-92
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	93-95
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	109-110
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	46

From: Moher D, Liberati A, Tezlaiff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANNEXE 4

Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes 292.89 (F16.983)

- A.** Après avoir cessé l'utilisation d'un hallucinogène, au moins un des symptômes perceptifs qui ont été ressentis au moment de l'intoxication par l'hallucinogène (p. ex., hallucinations géométriques, fausses perceptions de mouvement à la périphérie du champ visuel, flashes de couleur, traînées d'images lors de la vision d'objets en mouvement, persistance des images après disparition des objets, halos autour des objets, macropsie et micropsie) est à nouveau éprouvé.
- B.** Les symptômes du Critère A causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- C.** Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale (par exemple, lésions anatomiques et infections cérébrales, épilepsies visuelles), et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, confusion, démence, schizophrénie), ou par des hallucinations hypnopompiques.

DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (225)

AUTEUR : Nom : HERNOUT

Prénom : Julien

Date de Soutenance : 19 Juin 2018

Titre de la Thèse : Potentiel thérapeutique des substances psychédéliques en santé mentale : une revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : psychédélifique, santé mentale, psychiatrie, addictologie, LSD, kétamine, MDMA, psilocybine, DMT, ayahuasca

Résumé :

Introduction : Des essais cliniques étudiant le potentiel thérapeutique de substances psychédéliques sont publiés et médiatisés depuis le début du XXI^{ème} siècle, une quarantaine d'années après leur interdiction. Notre objectif était de dresser un état des lieux de ces recherches à travers une revue de littérature des essais évaluant l'efficacité des produits psychédéliques dans un trouble psychiatrique ou lié à l'usage d'une substance.

Méthodes : La base de données MEDLINE a été explorée jusqu'à Avril 2018 en utilisant l'algorithme suivant : ("psychedelic" OR "hallucinogen") AND ("therapy" OR "therapeutic" OR "treatment"). Seuls les essais interventionnels ont été inclus.

Résultats : A partir des 480 articles identifiés, 36 articles ont été inclus. Les troubles étudiés étaient la dépression, l'anxiété en fin de vie, le trouble de stress post-traumatique, le trouble obsessionnel compulsif, et les troubles liés à l'usage l'alcool, de tabac, d'héroïne et de cocaïne. Une efficacité de l'intervention était rapportée dans 89 % des études. Les agents sérotoninergiques et la kétamine à forte dose étaient responsables d'une efficacité rapide et persistant de plusieurs semaines à plusieurs années. La kétamine à faible dose était responsable d'effets plus brefs, durant quelques jours. Ces substances étaient employées comme adjuvant à une psychothérapie dans 52 % des essais. La plus fréquente était la thérapie psychédélifique, visant à induire une expérience psychédélifique intense. Certaines dimensions de l'expérience psychédélifique, comme le sentiment d'infinité océanique, étaient associées à de meilleurs résultats. Ces études présentaient des limites liées à la taille de l'échantillon ou à la qualité du contrôle.

Conclusion : Des études préliminaires sont en faveur d'une efficacité de substances psychédéliques dans divers troubles psychiatriques et addictifs. Malgré l'existence de freins socio-politiques à leur développement, des essais randomisés contrôlés de plus grande ampleur devraient voir le jour.

Composition du Jury :

Président : Professeur Guillaume VAIVA

Assesseurs : Professeur Olivier COTTENCIN, Docteur Sophie GAUTIER, Docteur Louise CARTON