

Terreau de la découverte du LSD et de la synthèse de la psilocybine, la Suisse saura-t-elle jouer un rôle dans la redécouverte du potentiel thérapeutique des substances psychédéliques?

# Réémergence de la médecine psychédélique

Michael Ljuslin<sup>a</sup>, Amandine Schaller<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médecin spécialiste en Médecine interne, Genève

<sup>b</sup> Médecin spécialiste en Médecine interne, La Chaux-de-Fonds

## Summary

Psychedelics are psychoactive substances that powerfully alter perception, mood, and cognitive processes. Despite the published adverse reactions, they are now considered physiologically safe and do not produce dependence or addiction. Known and used for millennia, their human use predates written history, and they were employed by early cultures in a variety of sociocultural and ritual contexts. Although there has been a western interest for over half a century in the therapeutic use of classic hallucinogens to treat substance use disorders and other selected psychiatric disorders, medical research with these drugs was halted in the early 1970s, leaving many questions unanswered.

In the past two decades, after extensive research about the possible harmful effects of those substances, clinical research on the potential therapeutic uses of classic hallucinogens and associated substances has resumed, focusing mainly on conditions for which current recommended treatment have low efficacy or none. To date, trials were conducted with LSD and psilocybin for the treatment of fear and anxiety in people suffering from terminal illnesses, various types of classic psychedelics for substance abuse, MDMA for resistant PTSD, ketamine for resistant unipolar depressive disorder, and several substances for obsessive-compulsive disorder and cluster headaches, with results that appear very promising. Nevertheless, further research is needed to explore the therapeutic application for these conditions and provide evidence for their efficacy. Indeed, such research is underway in several countries including Switzerland. This review aims to give an overview of the current research and theories underlying the putative therapeutic mechanisms of action, including psychological and pharmacological aspects.

Key words: psychédélique, LSD, kétamine, psilocybine, ayahuasca, ibogaïne, dépression, troubles anxieux, état de stress post-traumatique



## Abréviations

DMT:	N,N-diméthyltryptamine
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor
ESPT:	état de stress post-traumatique
ISRS:	inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine
LSD:	acide lysergique diéthylamide
MAO:	monoamine oxydase
MDMA:	3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine
NMDA:	N-méthyl-D-aspartate
RMD:	réseau mode par défaut

"If, as Freud said, dreams are the royal road to the unconscious, it is possible that psychedelic drugs are a superhighway to the unconscious?" (Holden, 1980)

## Introduction

Les substances psychédéliques<sup>1</sup> ont selon les contextes différentes appellations, à l'instar d'hallucinogènes (terme peu approprié car les changements de perception engendrés ne sont pas à proprement parler des hallucinations), de psychotomimétiques<sup>2</sup>, d'entactogènes<sup>3</sup> ou encore d'enthéogènes<sup>4</sup>. Elles incluent principalement les tryptamines (psilocybine, acide lysergique diéthylamide – LSD, N,N-diméthyltryptamine – DMT) et les phénylaminés (mescaline, 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine – MDMA) avec des effets principalement attribués à l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. D'autres substances ont été classées comme hallucinogènes, notamment les anesthésiques dissociatifs tels que la kétamine ou la phencyclidine, et certains agents délirants anticholinergiques [1] (tableau 1).

Que ce soit à travers des transes spontanées (à l'instar des danses soufis, des hyperventilations forcées des Yogis, par ex.) ou induites par des substances naturelles, de nombreuses civilisations ont recherché et mis en valeur les états de conscience non ordinaires. Utilisés depuis des millénaires, les plantes et champignons hallucinogènes ont été consommés dans des contextes magico-religieux, initiatiques et thérapeutiques, de manière contrôlée et avec de nombreux interdits [2].

Après la redécouverte en Occident des champignons hallucinogènes par l'ethnobotaniste Richard Evans Schultes [2], c'est par sérendipité qu'Albert Hofmann,

1 Psychédélique: éthym. «qui rend visible l'âme», terme issu d'une correspondance entre le psychiatre américain H. Osmond et l'écrivain britannique A. Huxley.

2 Psychotomimétique: éthym. qui simule les effets d'une psychose.

3 Entactogène: éthym. qui favorise le contact avec les processus psychiques conscients et inconscients.

4 Enthéogène: éthym. qui provoque une expérience spirituelle ou mystique, dénomination surtout ethnobotaniste.

Tableau 1: Classification chimique des substances hallucinogènes.

Classe	Molécule (mode d'action)	Source et analogue	Pharmacologie	Indications étudiées
Psychédéliques classiques	<b>LSD-25</b> (N,N-diéthyllysergamide) Agoniste 5-HT <sub>2A/1B</sub> Agoniste D2 Agoniste récepteurs adrénergiques Augmentation du relargage de glutamate dans le cortex	Semi-Synthétique Dérivé de l'Ergot fungus ( <i>Claviceps purpurea</i> ), la belle-de-jour ( <i>Turbina Corymbosa</i> ); la liane d'argent ( <i>Argyrea nervosa</i> )	Demi-vie: 3–5 h Durée effets: 6–12 h Effet pic: dès 60 à 150 min Dose psycholytique: 50–150 mcg Dose psychédélique: 200–800 mcg	Anxiété liée à un diagnostic menaçant le pronostic vital Addictions Trouble obsessionnel-compulsif Algie vasculaire de la face
	<b>Psilocybine</b> (O-phosphoryl-4-hydroxy-N,N-DMT – 4-PO-DMT) Agoniste 5-HT <sub>1A/2A/2C</sub>	Naturelle (champignons hallucinogènes, p. ex. <i>Psilocybes</i> ) ou synthétique	Demi-vie orale (psilocyine): ~2,5 h Durée effets: 2–6 h Effet pic: dès 70 à 90 min Dose psycholytique: 8–15 mg Dose psychédélique: 30–40 mg	Anxiété liée à un diagnostic menaçant le pronostic vital Addictions (tabac, alcool) Trouble obsessionnel-compulsif Algie vasculaire de la face
	<b>Ayahuasca</b> – DMT ( <i>N,N</i> -Dimethyltryptamine) Agoniste 5-HT <sub>1/2/6</sub> Agoniste D1, $\alpha_1$ , $\alpha_2$ imidazoline-1, $\sigma$ 1 – avec Harmine Inhibiteur MAO-A	Naturelle (décoction <i>ayahuasca</i> , diverses plantes, à l'instar de <i>Psychotria viridis</i> ou <i>Diplopterys cabrerana</i> pour la DMT et <i>Banisteriopsis caapi</i> pour l'Inhibiteur de MAO) DMT existe à l'état naturel dans le cerveau des mammifères	Pic de l'effet par voie orale (combinaison DMT + IMAO): 2 h Durée effet DMT pure inhalée: 5–15 min Dose psycholytique: 10–15 mg Dose psychédélique: 30 mg Risque de syndrome sérotoninergique si associé à d'autres médicaments	Addictions (tabac, alcool, cocaïne) Dépression unipolaire ESPT Douleur chronique (Antidiabétique? Anticancéreux?)
Phényl-éthylamines	<b>Ibogaine</b> Antagoniste NMDA Agoniste 5-HT <sub>2A/2C/3</sub> Agoniste opioïde $\mu/k$ Interaction complexe avec le système dopaminergique	Naturelle ( <i>Tabernanthe iboga</i> )	Dose typique: 5–30 mg/kg Durée difficile à caractériser en raison de la présence de métabolites actifs (noribogaine)	Addictions Dépression unipolaire Douleur chronique (Traitement leishmaniose?)
	<b>Mescaline</b> (3,4,5-triméthoxyphénéthylamine) Agoniste 5-HT <sub>2A/2C</sub>	Naturelle (présente dans différents cactus p. ex. <i>Lophophora</i> ) ou synthétique	Demi-vie: env. 6 h Durée effets: env. 12 h Dose typique: 200–500 mg	Addictions Dépression unipolaire
	<b>MDMA</b> (3,4-méthylendioxy-méthamphétamine) Relargage de monoamines + inhibition compétitive de la recapture	Synthétique	Demi-vie: 3–6 h Dose typique: 100–125 mg	ESPT Trouble anxieux
Arylcyclohexylamines	<b>Kétamine</b> Antagoniste NMDA Agoniste faible $\mu/k$ Agoniste $\sigma$ et D2	Synthétique	Demi-vie: 2,5–3 h Durée effets: 1–2 h par voie IV, 3–4 h par voie orale (biodisp. orale 20%) Dose habituellement utilisée dans les études: 0,5 mg/kg IV ou 50 mg intranasal (non psychédélique) sauf abus de substances: 2 mg/kg	Dépression unipolaire Douleur Addictions
Terpénoïdes	<b>Salvinorine A</b> Agoniste opioïde $\kappa$	Naturelle ( <i>Salvia divinorum</i> )	Durée effets: 15–60 min	Thymorégulation Douleur Addictions

chimiste suisse, expérimente en 1943 les propriétés psychotropes du LSD. Une première période de recherche prolifique et prometteuse s'ouvre au niveau international, explorant toutes sortes d'indications médicales ou non, à l'instar des recherches menées par la CIA pour le tester en tant que sérum de vérité ou dopant pour les soldats, avec parfois des protocoles à l'éthique douteuse [1].

Dans les années 60 toutefois, sa consommation récréative croissante dans les mouvements de la contre-culture inquiète l'administration américaine. Une campagne médiatique met en avant les dangers de

cette consommation non-contrôlée de LSD. De cette démarche, il résultera son inscription, ainsi que la plupart des hallucinogènes, dans l'«Annexe 1» de la loi relative aux substances contrôlées. Cette «Annexe 1» liste des substances sans utilité médicale ni profil de sécurité reconnu et avec un haut risque d'abus, restreignant toutes recherches ultérieures à visée thérapeutique [1]. La communauté internationale suivra cette tendance et l'Organisation des Nations Unies adoptera la Convention sur les substances psychotropes de 1971. L'application de la Convention est plus souple en Suisse et dans d'autres pays européens où le LSD et la psilo-

cybine continuent à être utilisés de façon marginale dans des contextes thérapeutiques à but compassionnel. L'histoire se répètera un peu plus d'une décade plus tard avec la MDMA, appelée communément «ecstasy» dans son utilisation récréative.

Actuellement, un regain d'intérêt pour cette classe de molécules voit le jour depuis les années 90 avec des protocoles de recherche basés sur une méthodologie scientifique plus rigoureuse, incluant des groupes contrôlés et un suivi à long terme [1].

### Mécanismes d'action des psychédéliques

Les hallucinogènes classiques (LSD et psilocybine en particulier) sont des agonistes sérotoninergiques partiels 5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>2A</sub> qui influencent la fonction thalamique et augmentent le métabolisme dans les structures paralimbiques et le cortex frontal. L'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> est impliquée dans l'altération caractéristique des perceptions sensorielles. Le LSD, contrairement à la psilocybine, est également un agoniste et antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>), en lien probable avec la sensation d'euphorie. On démontre dans les deux cas également une augmentation de la transmission glutamatergique [3].

La MDMA est une amphétamine qui favorise la libération et inhibe la recapture de sérotonine et, dans une moindre mesure de noradrénaline et dopamine (contrairement aux amphétamines classiques qui stimulent principalement les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques). Le niveau d'ocytocine est augmenté lors de la prise de MDMA par un mécanisme encore mal compris [4].

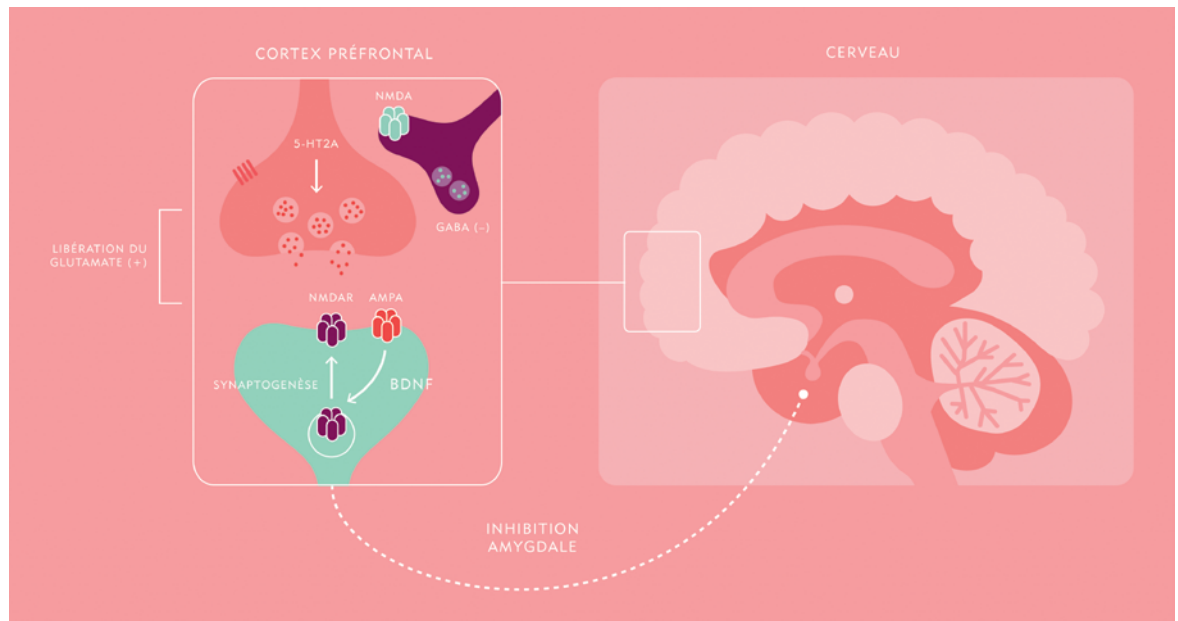
D'un point de vue neurophysiologique et de façon simplifiée, l'action des psychédéliques module l'intrication des réseaux cortico-corticaux sérotoninergiques et glutamatergiques, en particulier des circuits préfrontaux [5]. Les agonistes 5HT<sub>2A</sub> contribuent à l'activation des cellules pyramidales des couches corticales profondes, qui augmentent leur excrétion extracellulaire de glutamate. Cet ajustement renforce le contrôle descendant du cortex préfrontal sur le système limbique et en particulier sur l'amygdale. Dans le mode de fonctionnement normal, le cortex préfrontal exerce un contrôle «cognitif» descendant sur les émotions (système limbique) et la réponse au stress (via l'amygdale). Cette capacité d'inhibition a été observée comme atténuée chez les patients anxio-dépressifs [5]. Les agonistes 5HT<sub>2A</sub> auraient donc potentiellement la capacité de compenser, du moins en phase aiguë, ce déficit d'inhibition associé aux troubles anxio-dépressifs [6, 7].

La stimulation glutamatergique des cellules pyramidales de la couche V permet également, via un signallement intracellulaire impliquant le «Brain Derived Neurotrophic Factor» (BDNF), une neuroplasticité adaptative. Celle-ci pourrait contrebalancer le processus d'apoptose et d'atrophie cérébrale observé dans des situations de stress-dépression chronique dans le cortex préfrontal médial [8, 9] et potentiellement compenser le déficit en facteurs de croissance mis en évidence dans les troubles liés à l'utilisation d'une substance [10] (figure 1).

Les hallucinogènes dissociatifs, tels que la kétamine, augmentent également le glutamate extracellulaire au niveau préfrontal mais par un mécanisme alternatif. Ils produisent un antagonisme des récepteurs glutaminergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), provoquant une levée de l'inhibition de la transmission du glutamate, avec une stimulation intense rapide et brève. Celle-ci induit en aval une augmentation de la libération du BDNF et une activation des voies de signalisation qui facilitent la synaptogenèse [9] (figure 1).

Les mécanismes sont plus complexes et intriqués en ce qui concerne l'ayahuasca (brevage chamanique d'Amazonie) et l'iboga (arbuste d'Afrique de l'Ouest), préparations contenant une multitude de substances psychoactives dont les différents rôles ne sont pas clairement élucidés. L'action pharmacologique s'exerce à travers les circuits sérotoninergique et dopaminergique, et affecte dans une moindre mesure le système glutamatergique.

D'après des études de neuro-imagerie par IRM fonctionnelle et magnétoencéphalographie, effectuées après absorption de LSD [11], psilocybine [12, 13], et d'ayahuasca [14], contrairement à la croyance intuitive que les psychédéliques augmentent l'activité cérébrale, il apparaît qu'elle diminue de manière substantielle dans certaines régions, en particulier celles associées au «Réseau Mode par Défaut» (RMD). Ce réseau relie différentes zones du cortex, notamment le cortex cingulaire postérieur et préfrontal médial, aux structures limbiques et à l'hippocampe, impliqué dans la mémoire. Il est actif lors d'activités de type méta-cognitif telles que la planification, les ruminations, les fonctions dépendantes de l'ego, avec un effet synchronisateur des activités cérébrales supérieures et une inhibition de systèmes plus primitifs et sensoriels. La prise de psychédéliques restreint la stabilité et induit une perte de synchronisation de réseaux neuronaux (comme celui du RMD) et réduit également le degré de ségrégation entre différents réseaux. La perte de prépondérance du RMD permettrait au cerveau de fonctionner de manière plus libre, moins contrai-



**Figure 1:** La signalisation provenant de neurones corticaux profonds (p.ex. noyaux du raphé) activés par les agonistes sérotoninergiques, produit une libération de glutamate au niveau des cellules pyramidales du cortex préfrontal (couche V). Cette libération de glutamate est également sous contrôle inhibiteur pré-synaptique via un relargage de GABA modulé par des récepteurs NMDA. Les neurones activés en aval vont contribuer à exercer un contrôle inhibiteur sur l'amygdale, entre autres. Il a été démontré que sous l'effet du stress chronique et dans les situations de dépression, ce contrôle descendant inhibiteur est altéré [9].

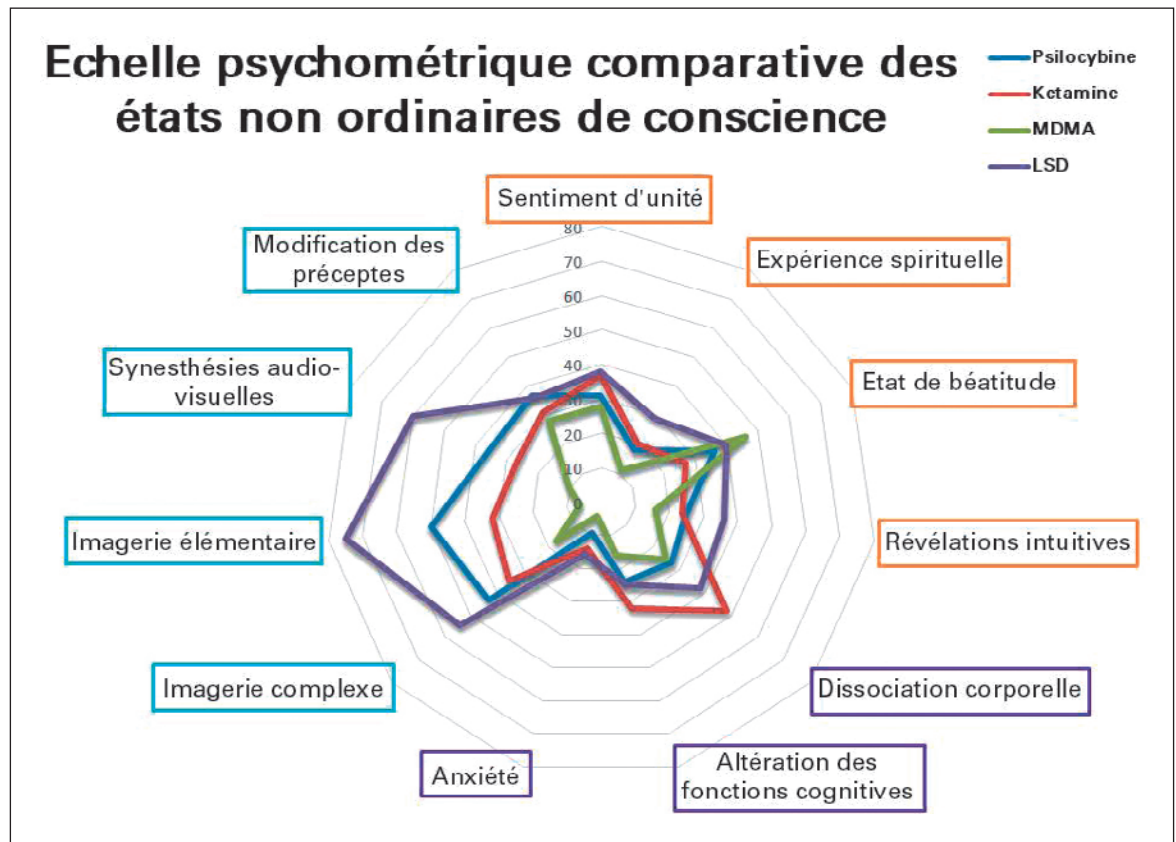
Les agonistes du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> vont augmenter directement le relargage de glutamate via l'activation des neurones du cortex préfrontal. Les antagonistes NMDA vont également augmenter le relargage de glutamate par un mécanisme indirect de levée d'inhibition GABAergique pré-synaptique. Cette augmentation de glutamate a un effet activateur immédiat direct mais également un effet à plus long terme, via l'activation de récepteurs AMPA, avec une augmentation du BDNF, qui via la voie de signalisation mTOR, favorise la synaptogenèse [6, 9].

gnante, et à des contenus psychiques inconscients réprimés de surgir. Il s'agit en somme d'une régression vers un mode de fonctionnement cognitif plus primitif, avec un mode de pensée plus flexible et créatif, une sorte de libération du «filtre» prédictif et réducteur de la conscience, aboutissant à un fonctionnement qualifié plus «entropique» et générateur de cognitions et comportements alternatifs [15]. Selon divers auteurs, cette augmentation de la flexibilité cognitive pourrait être utile cliniquement dans le contexte de troubles tels que la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs et les addictions, dans lesquels des pensées et des comportements pernicious se retrouvent automatisés et inscrits de manière rigide et itérative [15].

### Effets neuropsychologiques

Les effets neuropsychologiques des hallucinogènes sont très divers, comprenant une forte variabilité interindividuelle et situationnelle. La phénoménologie clinique inclut des changements dans les perceptions sensorielles (synesthésies, illusions, pseudo-hallucina-

tions, état onirique), une modification de la conscience de soi et de l'ambiance perceptive (perception de l'espace-temps, dépersonnalisation, dysmorphophobie, déréalisation), une altération de la concentration, de l'attention, ainsi qu'une modification du cours et du contenu de la pensée (pensées magiques, intuitions, idées inhabituelles, délire). Le patient ressent également des modifications de sa thymie et de son affectivité (anxiété, peur, euphorie), souvent rapportées comme amplifiées [16] et plus labiles. Le spectre des effets ressentis peut aller d'une expérience paroxysmique de type transcendante constituée d'une dissolution de la conscience du soi associée à un sentiment d'unité, d'euphorie intense et d'ineffabilité, jusqu'à une psychose de type paranoïde avec agitation, en passant par des reviviscences de type biographiques-analytiques ainsi que des expériences à haute teneur symbolique. Stanislas Grof, l'un des fondateurs de la psychologie transpersonnelle, qualifie leur effet d'«amplificateur non-spécifique de l'inconscient» [17]. Le suivi à long terme de volontaires sains à qui l'on a administré de la psilocybine a montré une amélioration subjective de la qualité de vie à long terme, pré-



**Figure 2:** Comparaison de l'effet aigu de différentes substances psychédéliques, utilisant le questionnaire des états altérés de consciences (questionnaire ASC-5D). Cette échelle comprend 5 dimensions primaires et leurs respectives sous-dimensions. Les trois dimensions de «restructuration visionnaire» (en encadré bleu), «sentiment océanique infini» (en encadré orange) et «désintégration anxiogène de l'égo» (en encadré violet) sont représenté ici. Les dimensions relatives aux «altérations acoustiques» et de «vigilance» sont volontairement omises. L'intensité des altérations induites par les substances psychédéliques est dose-dépendante et n'a été reproduite ici de façon arbitraire que pour un dosage typique et dans le but de comparer les différentes substances entre elles. L'échelle indique une fraction d'un score maximum de 100. Données reproduites avec l'aimable autorisation de E. Studerus [21] & R.L. Carhart-Harris [23] et l'accord de leurs maisons d'édition respectives.

sente chez encore 65% des sujets après 14 mois [18, 19] ainsi qu'une modification de la personnalité (augmentation de l'«ouverture») [20]. L'apparition de ces effets est corrélée à l'intensité du caractère transcendantal de l'expérience, qui peut parfois se révéler comparable à une expérience mystique.

Diverses échelles existent pour caractériser les états de conscience non-ordinaires, ainsi que le profil de différents psychédéliques, notamment le questionnaire révisé et étendu des 5 dimensions des états altérés de conscience (5D-ASCRS) [21]. Cette échelle permet de comparer l'effet psychologique des différentes substances. Ainsi, par rapport au LSD, la psilocybine se différencie par davantage de phénomènes visuels, une moins forte intensité émotionnelle, avec par ailleurs une tendance plus euphorique, et moins de réactions dysphoriques de type panique ou paranoïde [22] (figure 2).

La MDMA provoque une amélioration de l'humeur, une diminution de l'anxiété, un comportement pro-

social [4], un sentiment d'euphorie et de confiance (favorable à l'alliance thérapeutique), de même qu'une meilleure tolérance émotionnelle aux souvenirs traumatiques, ouvrant ainsi la porte à leur intégration. Contrairement à d'autres psychédéliques comme le LSD ou la psilocybine, elle n'a que des effets minimes sur les perceptions et le contrôle de soi [24]. La kétamine, quant à elle, présente une plus grande perte de la sensation d'intégrité physique et un effet visuel moins marqué que la psilocybine [21].

### Profil de sécurité

#### Effets indésirables et toxicité

Les risques associés aux psychédéliques, à l'instar des psychoses paranoïdes aiguës (communément appelées «bad trip»), les psychoses chroniques induites et les suicides ont largement été médiatisés dans les années 60. Toutefois, depuis 1965, c'est plus de 2000 papiers

scientifiques comprenant plus de 40 000 doses de LSD et environ 2000 de psilocybine, administrées sous surveillance médicale qui ont été publiés. Plusieurs revues de littératures successives [3, 25, 26, 27, 28] ont analysé ces données et mis en avant un profil de sécurité très favorable, du moins en conditions expérimentales cliniques.

La majorité des effets secondaires indésirables des psychédéliques classiques sont des *réactions anxieuses ou de panique*, des pensées de type paranoïde, des sensations effrayantes (déréalisation, dépersonnalisation), une peur de perte de contrôle. Ces états se résolvent dans la plupart des cas avec une intervention psychothérapeutique simple, en moins de 48 heures. La labilité émotionnelle, le jeune âge et les troubles psychiatriques préexistants sont des facteurs de risques pour ces expériences dysphoriques. La crainte répandue du déclenchement d'un *trouble psychotique chronique* n'est pas prouvée dans une configuration clinique écartant les sujets avec histoire personnelle ou familiale de trouble schizophrénique. La faible mortalité immédiate associée à la consommation de psychédéliques découle de *troubles du comportement* avec actes impulsifs auto ou hétéroagressifs dans un contexte récréatif en absence d'encadrement et non de leur toxicité directe [25, 29, 30]. Au niveau physiologique, on observe une légère activation sympathicomimétique (mydriase, tachycardie, ...), un peu plus marquée avec les stimulants de type MDMA [31, 32]. Ces effets peuvent être délétères si cumulés à une activité physique intense, une déshydratation concomitante, une polyconsommation de psychotropes, à l'instar des habitués de «rave party». Les rares cas de décès rapportés lors de consommation récréationnelle de MDMA ont été attribués à des hyperthermies, convulsions, coagulation intravasculaire disséminée, rhabdomyolyse, hyponatrémie et insuffisance rénale aiguë, et faisaient tous intervenir les cofacteurs cités plus haut.

Pour la kétamine, les effets secondaires incluent une altération des perceptions, une confusion, une somnolence, une hypertension transitoire et une tachycardie qui peuvent s'avérer dangereux lors de prises combinées d'autres substances. De par son utilisation médicale en anesthésie, à des doses bien supérieures, cette substance jouit de l'avantage d'un recul conséquent en termes de connaissances de sa faible toxicité aiguë [33]. Par contre, lors d'une consommation chronique prolongée, elle peut occasionner des lésions cérébrales diffuses [34]. Chez des utilisateurs chroniques à but récréatif, une rare vésicopathie irritative partiellement réversible avec de possibles répercussions rénales a été décrite [35].

En ce qui concerne l'ayahuasca, sa consommation provoque très souvent des nausées et vomissements. Son usage régulier dans un contexte rituel est considéré comme sûr et ne montre aucun signe de toxicité à long terme [36]. Plusieurs cas de décès supposés secondaires à la prise d'ayahuasca ont été publiés dans les médias grand public au cours des dernières années, mais aucun n'a été documenté ou rapporté dans la littérature scientifique. La seule complication aiguë sérieusement documentée concerne les risques d'interactions avec d'autres substances sérotoninergiques comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO).

Les effets indésirables aigus de l'ibogaïne sont une ataxie, une xérostomie, des nausées et vomissements qui peuvent durer jusqu'à 24 h. Une neurotoxicité a été décrite dans les modèles animaux à partir de doses correspondant au double des doses utilisées chez l'humain. Des effets cardiaques ont été rapportés, notamment un allongement de l'intervalle QT avec un cas décrit de tachycardie ventriculaire [37, 38]. Plusieurs cas de mort subite de cause inconnue ont été décrits (19 depuis 1991), pour lesquels l'ibogaïne ne semble pas être seule en cause [39].

### Risque addictif

Le risque d'abus et de dépendance est extrêmement faible, voire inexistant, pour les psychédéliques classiques, comme le suggère l'absence de comportement d'auto-administration chez les animaux [40], ainsi que l'absence de syndrome de sevrage ou de craving (besoin impérieux) chez l'homme. De plus, le système de récompense dopaminergique mésolimbique ne montre pas de signes d'activation [41]. Avec la MDMA, le risque de dépendance est également faible. Les effets positifs ont tendance à diminuer avec les prises répétées, les effets négatifs augmentent, et la plupart des utilisateurs arrêtent d'eux-mêmes [42, 43].

Pour l'ayahuasca comme pour l'ibogaïne, l'expérience est majoritairement décrite comme désagréable par les participants, ceux qui choisissent de le faire ont donc une forte motivation, que ce soit à but thérapeutique ou de développement personnel, et le potentiel addictif est pour ainsi dire inexistant [44, 45, 46].

A l'opposé de la majorité des psychédéliques, la kétamine semble présenter un réel potentiel d'abus, augmenté par sa facilité d'accès [35, 47].

### Précautions lors d'usage thérapeutique

Une grande partie des effets secondaires indésirables apparaissant lors des consommations non-contrôlées peut être évités par l'application d'un cadre thérapeutique, développé par ailleurs rapidement par les pre-

miers chercheurs et formalisé récemment sous forme de recommandations cliniques d'experts [30]. Celles-ci incluent, entre autres, des contre-indications formelles (trouble psychotique/bipolaire, trouble dissociatif ou histoire familiale de ces troubles), des contre-indications relatives, le choix d'une dose adaptée, ainsi que l'optimisation du «*set and setting*». Le «*(mind)set*» est l'état psychologique du patient au moment de la prise du psychédélique. Des séances préparatoires d'éducation thérapeutique sur les effets attendus, ainsi que l'établissement d'une alliance thérapeutique permettent de créer ces conditions favorables. Le «*setting*» correspond à l'environnement qui est maximisé pour le rendre le plus sécurisant et agréable, comprenant parfois de la musique dans un casque, un masque de sommeil et la présence bienveillante d'un ou de deux thérapeutes. L'attitude souvent adoptée par les thérapeutes est celle d'une intervention minimale, incluant principalement un encouragement à l'introspection et à de la réassurance en cas de dysphorie.

Pour l'ibogaïne uniquement, il est recommandé d'effectuer un examen médical général, notamment cardiaque, incluant un ECG, d'éviter toute consommation concomitante d'autres drogues, et de maintenir les patients dans un environnement calme pendant plusieurs jours [39, 46]. A l'heure actuelle, plusieurs centres médicalisés administrent des traitements d'ibogaïne dans des conditions contrôlées, au Mexique, au Costa Rica, au Canada et aux Pays-Bas, entre autres.

### Perspective psychothérapeutique

Les chercheurs, dès 1953, ont rapidement considéré deux modalités de traitement psychothérapeutique assisté par ces substances. L'«*approche psycholytique*», pratiquée surtout en Europe, utilise des doses faibles à modérées à intervalles réguliers afin de faciliter et d'intensifier les effets de la thérapie par la diminution des défenses cognitives et un approfondissement de la capacité d'introspection et d'évocation de souvenirs inconscients refoulés.

En Amérique du Nord, on préfère l'«*approche psychédélique*», qui consiste en l'administration de hautes doses en prise unique, dans le but d'induire une expérience paroxystique transcendante [48]. L'objectif est une crise ontologique radicale, permettant une transformation profonde et durable de la conscience et de la connaissance de soi [21].

Les indications les plus étudiées pour l'approche psychédélique sont les troubles liés à l'utilisation d'une substance et l'anxiété liée à une situation de fin de vie, alors que l'approche psycholytique a été utilisée dans les troubles affectifs, les états de stress post-

traumatique (EPT), les troubles de la personnalité, notamment narcissique, et les troubles psychosomatiques [49]. Toutefois, les études récentes investiguant l'utilisation thérapeutique des psychédéliques ont effacé la distinction entre ces deux concepts classiques en reprenant des éléments des différentes approches.

### Recherche clinique et indications potentielles

#### Psilocybine

La psilocybine (4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine) est une substance présente dans les champignons dits hallucinogènes, distribués de manière quasi-ubiquitaire, dont le plus consommé en Europe est le *Psilocybe semilanceata*, qui contient 1% de psilocybine. Leur utilisation rituelle est établie depuis plus de 3000 ans au Mexique [2]. La psilocybine est extraite pour la première fois par Albert Hofmann en 1957 et synthétisée l'année suivante par la compagnie Sandoz.

C'est l'un des psychédéliques les plus utilisés en recherche, en raison de la connaissance approfondie de son profil de sécurité, d'effets neuropsychologiques favorables, sa durée d'action plus courte que celle du LSD, sa haute biodisponibilité orale et l'absence de passé médiatique houleux.

L'indication dont les preuves scientifiques sont les plus robustes à l'heure actuelle concerne l'anxiété liée à une maladie oncologique terminale. Une étude pilote contrôlée randomisée avec 12 patients révèle une diminution significative de l'anxiété et de la dépression après un délai de quelques semaines, bien au-delà de l'expérience psychédélique aiguë. Toutefois, aucune diminution de la perception douloureuse ou du besoin d'antalgiques, mis en évidence dans d'anciennes études, n'a été confirmée (cf. *infra*). Dans les limitations méthodologiques, il est à noter que la dose modérée utilisée pour l'instant n'a pas induit d'expériences paroxystiques transcendantes [50]. D'autres essais cliniques, à plus grande échelle, sont en cours dans cette indication, incluant des plus hautes doses dans la perspective d'induire ces expériences paroxystiques [51].

Plus récemment, une étude s'est intéressée à la faisabilité de l'utilisation de la psilocybine dans des cas des *dépansions unipolaires* modérées à sévères résistantes. L'étude sans groupe contrôle portant sur 12 patients bénéficiant de deux prises à doses progressives et d'un support psychothérapeutique a démontré une diminution significative soutenue du score de dépression à 1 semaine (67% rémission) et 3 mois (42% de rémission).

Une amélioration prolongée de l'anxiété et de l'anhédonie a également été constatée [52].

Le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le cas de troubles liés à l'utilisation d'une substance a été testé par plusieurs études ouvertes. Pour le tabagisme, une étude avec 15 patients a relevé des taux d'abstinence de 80% (vérifié par biomarqueurs) à 6 mois après 2 à 3 prises de psilocybine en association avec un protocole d'inspiration cognitivo-comportementale, comparé aux 17,2% d'abstinence atteints par l'approche cognitivo-comportementale seule et des taux généralement inférieurs à 35% pour des approches psychopharmacologiques combinées avec la varenicline, le bupropion ou la nicotine de substitution [53]. La supériorité de la psilocybine reste à confirmer dans des études à plus grande échelle. Dans un groupe de 10 patients souffrant de dépendance à l'alcool, les résultats après 2 sessions de psilocybine révèlent une diminution significative (plus de 50%) et durable de la consommation rapportée, comparés au traitement motivationnel seul. L'intensité de l'effet de la session psychédélique ainsi que son caractère transcendantal sont corrélés avec des résultats plus bénéfiques [54]. Il semblerait que les personnes à consommation d'alcool élevée nécessiteraient de doses plus importantes pour atteindre les mêmes effets neuro-psychologiques qu'une population saine [55]. Des études à plus grande échelle sont en cours aux Etats-Unis avec des patients dépendant à l'alcool et à la cocaïne [51].

Après la publication de plusieurs rapports de cas suggérant une efficacité dans le *trouble obsessionnel-compulsif* [56], un essai pilote en double aveugle avec 9 patients résistant au traitement standard suivant l'échelle de Yale-Brown démontre une réduction de 23 à 100% des symptômes pour tous les participants. Cet effet bénéfique s'étend au-delà des effets psychédéliques et de la demi-vie de la substance. L'absence de relation entre la dose et l'efficacité suggère que même des doses minimales, dites subpsychédéliques, seraient suffisantes. Un des biais d'analyse de cette étude est justement l'efficacité constatée même avec les doses minimales utilisées dans le groupe contrôle, difficile à distinguer d'un effet placebo [57].

L'effet analgésique des agonistes sérotoninergiques avait déjà été suspecté dès les années 60, et des tests avec LSD ont démontré une efficacité durable au-delà des effets psychédéliques avec une meilleure tolérance et efficacité que les analgésiques opioïdes [58]. Dans le cas des *algies vasculaires de la face* («cluster headache»), une étude rétrospective observationnelle avec 53 patients, recrutés sur Internet et dans des groupes de soutien, rapporte que plus de 80% des patients utilisant

la psilocybine ou le LSD constatent une efficacité pour terminer une crise, et plus de 50% rapportent une interruption du cycle des attaques. Plus de 90% des utilisateurs remarquent une extension de la période de rémission lors de prise prophylactique, même à dose subpsychédélique. A noter une surestimation probable des effets par un biais de sélection de cas favorables ayant souhaité témoigner [59]. De façon intéressante, il a été démontré que d'autres composés analogues sans effet psychédélique (2-Bromo-LSD) ont également des effets bénéfiques dans cette indication [60].

### LSD

La diéthylamide de l'acide lysergique, ou LSD-25 selon sa terminologie allemande, est synthétisée pour la première fois en 1938 dans les laboratoires de la compagnie Sandoz à Bâle par Albert Hofmann. C'est en 1943 que les effets psychotropes sont découverts, et la substance est commercialisée en 1947 avec une utilisation dans de multiples indications: traitement des troubles liés à l'utilisation d'une substance, troubles anxieux, troubles autistiques, troubles psychosomatiques, ainsi que comme modèle de psychose pour la recherche en psychiatrie, ou même comme arme incapacitante et sérum de vérité pour la recherche militaire. Dans les années qui suivent, le LSD sort peu à peu du domaine professionnel et est utilisé de manière populaire à des fins récréatives par les membres des mouvements contestataires et de la contre-culture, menant à son interdiction en 1966 aux Etats-Unis d'Amérique et 1971 dans la plupart des autres pays. Malgré la survenue de législations restrictives, l'utilisation de LSD est exceptionnellement autorisée en Suisse de 1988 à 1993, chez 170 patients, comme adjuvant lors de psychothérapies pour diverses indications, et ce à titre «compassionnel». L'impact général est considéré comme positif par la grande majorité des patients, avec environ 90% d'effets bénéfiques exprimés dans un questionnaire de suivi après la fin du traitement auquel 70% des participants ont répondu. Même si un tiers relève avoir expérimenté des émotions négatives, aucun ne rapporte de conséquences persistantes à long terme [49].

La première étude clinique moderne avec du LSD est autorisée en Suisse en 2007, après 40 ans d'interruption des recherches. Elle est conduite auprès de 12 patients présentant une *maladie menaçant le pronostic vital* et dont la moitié souffre de *troubles anxieux généralisés*. L'étude inclut 2 sessions de LSD en parallèle à une psychothérapie et met en évidence une réduction de l'anxiété, maintenue à 2 et 12 mois. Aucun effet n'a été observé sur les scores de dépression, mais une amélioration de la qualité de vie, ainsi que de l'état psychologique général a été mesurée [61, 62].



Dans le domaine des troubles liés à l'utilisation d'alcool, une méta-analyse de 6 essais randomisés et contrôlés, incluant 536 patients traités par une dose unique de LSD dans les années 50 et 60, dans le cadre d'un suivi psychosocial, démontre une réduction deux fois plus élevée du risque de comportements d'abus à court terme par rapport à des contrôles actifs ou non. Cet effet diminue à moyen terme (2–3 et 6 mois), pour disparaître à long terme (12 mois). L'effet sur l'abstinence est présent également à court terme mais s'estompe quant à lui à moyen terme. Une éventuelle rémanence de l'effet avec des doses répétées est suggérée. Une comparaison avec d'autres méta-analyses évoque une supériorité par rapport aux traitements pharmacologiques quotidiens standards que sont la Naltrexone, l'Acamprosate et le Disulfirame, dont le nombre de sujets à traiter pour obtenir une abstinence sont respectivement 33, 9 et 9 comparé à 7 pour le LSD [63].

### MDMA

Synthétisée pour la première fois en 1891, la MDMA est brevetée en Allemagne en 1914 et testée comme anorexigène mais jamais commercialisée pour cette indication. Redécouverte dans les années 60, elle est utilisée dans un contexte psychothérapeutique puis progressivement comme drogue à usage récréatif, ce qui aboutit à son interdiction en 1985. De 1988 à 1993, la psychothérapie assistée par MDMA est autorisée au cas par cas en Suisse pour certaines indications, sans permettre toutefois la réalisation d'essais cliniques. Au début des années 2000 et après de nombreuses études d'évaluation de la toxicité, l'agence américaine de régulation («*Food & Drug Administration*») autorise des protocoles de recherche sur l'utilisation thérapeutique de MDMA. Il apparaît que la psychothérapie assistée par MDMA peut prédisposer à une récurrence de troubles psychiatriques passés, c'est pourquoi elle n'est a priori pas indiquée chez des patients souffrant de dépression d'origine biologique avec une prédisposition génétique. Par contre, les troubles anxieux liés à une intégration émotionnelle difficile, tels que *l'état de stress post-traumatique (ESPT)* sont rapidement identifiés comme une indication prometteuse, surtout en l'absence d'options thérapeutiques efficaces à ce jour [51]. Les patients souffrant d'ESPT sont typiquement submergés par l'émotion intense associée à la reviviscence d'un traumatisme passé, avec une hyperactivation de l'amygdale démontrée par imagerie et corrélée à l'intensité des symptômes [64]. Dans cette situation, la MDMA permettrait d'élargir la fenêtre de tolérance émotionnelle, avec une réduction de l'activité de l'amygdale, facilitant ainsi l'intégration du sou-

venir traumatique, au niveau de l'hippocampe, et ce dans un contexte thérapeutique où l'alliance est renforcée par la sécrétion d'ocytocine.

Des études de phase 2 associant la prise de MDMA à une psychothérapie sont réalisées dès 2000 en Espagne [65] et 2004 aux USA [66] chez des patients souffrant d'ESPT chronique résistant. Dans l'étude américaine, plus de 80% des patients du groupe test présentent une guérison clinique à 2 mois contre 25% dans le groupe placebo, avec une persistance des effets curatifs chez la majorité des patients à 45 mois [67]. Ces résultats sont toutefois à pondérer avec la taille restreinte de l'échantillon qui n'était que de 20 patients et l'inefficacité de la mise en aveugle. Une étude menée dès 2006 en Suisse et publiée en 2013 [68] confirme la même tendance avec un collectif de 12 patients. Ces études ont montré une réduction des symptômes supérieure à celle observée avec le traitement conventionnel par antidépresseurs, sans aucun effet secondaire indésirable significatif. D'autres études à plus large échelle sont actuellement en cours pour cette indication aux USA, Canada et Israël [51].

Actuellement, d'autres indications sont en cours d'investigations notamment *l'anxiété sociale chez des adultes souffrant de troubles du spectre autistique* [69], *l'anxiété causée par un diagnostic de cancer terminal*, ainsi que les *acouphènes chroniques*.

### Kétamine

La kétamine fait partie des hallucinogènes de type dissociatif, groupe incluant également la phencyclidine et le dextrométhorphan, qui agissent principalement comme antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (figure 1).

Les antagonistes NMDA ont été étudiés depuis les années 90 pour répondre à l'absence sur le marché de médicaments à effet *antidépresseur rapide* dans la dépression unipolaire et les troubles bipolaires, le délai d'action des ISRS et tricycliques étant habituellement de 2 à 4 semaines chez les réponders. Les premières études pilotes démontrent un effet robuste avec une efficacité clinique, définie comme diminution du score d'Hamilton de la dépression de plus de 50%, mise en évidence chez 50 à 70% des sujets souffrant d'une dépression unipolaire [70, 71] ou bipolaire [72]. L'apparition de cet effet antidépresseur est rapide (après quelques heures) mais de courte durée (5 jours à 2 semaines) et est associé à une réduction des idées suicidaires [71, 72, 73]. La durée d'action est courte mais l'effet est prolongé lors de perfusions répétées [74, 75]. Ces effets favorables ont été confirmés par plusieurs méta-analyses [8]. Les doses administrées sont relati-

vement faibles et les effets psychotomimétiques ne semblent pas corrélés à l'efficacité antidépressive [71]. Le mode d'administration le plus souvent utilisé est intraveineux, mais le mode intranasal a été testé également [76], ainsi que les injections intramusculaires. La voie orale a surtout été testée dans des contextes de soins palliatifs sur des petits collectifs [77] comme traitement de la douleur et avec des résultats en faveur d'une bonne tolérance et d'une certaine efficacité, en tenant compte d'une biodisponibilité orale d'environ 20%, avec une importante variabilité interindividuelle. Quelques études ont testé l'efficacité d'antagonistes non kétaminiques du récepteur NMDA avec des résultats positifs mais moins significatifs qu'avec la kétamine [78]. Sur la base de ces résultats préliminaires, certains praticiens ont commencé à prescrire de la kétamine off-label dans des cas de dépressions résistantes, soulevant des questions éthiques en particulier en raison d'un risque possible de dépendance et d'abus [79].

Une étude clinique randomisée en double aveugle avec placebo actif avec 41 patients montre des résultats en faveur d'une efficacité de la kétamine pour le traitement de l'état de stress post-traumatique [80]. Dans le domaine des troubles liés à l'utilisation d'une substance, des études contrôlées contre placebo, en association à une psychothérapie, ont été réalisées récemment par une équipe russe avec une efficacité significative en termes d'abstinence et de diminution du *craving* dans des cas d'addiction à l'alcool et à l'héroïne (dans le cas de l'alcool, 66% d'abstinence à 1 an contre 24% dans le groupe contrôle; dans le cas de l'héroïne, 85 contre 53% à 1 mois et 25 contre 5% à 1 an) [81, 82]. Ces résultats préliminaires n'ont toutefois pas pu être confirmés en raison des obstacles légaux à l'utilisation de la kétamine en recherche [83].

### Ayahuasca

L'ayahuasca, hoasca ou yagé, est une décoction de plantes amazoniennes associant l'arbuste *Psychotria viridis* et la liane *Banisteriopsis caapi*, auxquelles s'ajoutent parfois d'autres plantes indigènes. La première contient parmi d'autres substances actives de la DMT, alors que la seconde renferme des alcaloïdes (principalement harmine et harmaline) agissant comme inhibiteurs de la MAO. Lors d'ingestion orale, la DMT est dégradée rapidement par les enzymes oxydatives du tube digestif, mais elle reste active lors de prise concomitante de ces inhibiteurs enzymatiques. La préparation contient également plus de 50 autres substances potentiellement actives et encore peu étudiées, qui pourraient contribuer à l'effet clinique observé.

Consommée depuis des siècles, voire des millénaires, en région amazonienne dans un usage rituel et médicinal, la plante est également considérée comme un sacrement par certaines communautés religieuses syncrétiques du Brésil, et autorisée dans ce contexte depuis 1987, et par extension par la suite dans de nombreux autres pays, y compris aux États-Unis. En raison de sa nature même de préparation à base de plantes, de concentration et composition variable, et de son usage dans des contextes cérémoniaux, il est difficile pour les chercheurs d'étudier l'efficacité de l'ayahuasca et d'isoler le rôle des différents facteurs contributifs. Diverses publications font état d'un potentiel thérapeutique dans le traitement des troubles liés à l'utilisation d'une substance, de la dépression, de l'ESPT, de la douleur chronique, de la maladie de Parkinson, de maladies oncologiques entre autres, mais les études expérimentales sont à peu près inexistantes. Dans le domaine des troubles liés à l'utilisation d'une substance, une étude observationnelle effectuée au Canada sur 12 patients avec un suivi de 6 mois conclut à une amélioration statistiquement significative sur divers paramètres psychologiques et comportementaux associés, et une diminution significative de la fréquence de consommation d'alcool et de cocaïne [84]. Dans une étude qualitative brésilienne, dont le but a été d'investiguer le potentiel thérapeutique dans cette indication, la plupart des participants (9, 14), anciens consommateurs en sevrage depuis au moins 2 ans, ont rapporté rétrospectivement une diminution du *craving* et une atténuation des symptômes de sevrage [44]. Le mécanisme thérapeutique proposé est que l'expérience spirituelle engendrée par la prise d'ayahuasca permet aux patients de prendre conscience de causes sous-jacentes à leur dépendance, de surmonter des conflits psychologiques qui compromettent leur fonctionnement et de mobiliser des ressources positives. D'un point de vue purement pharmacologique, plusieurs mécanismes sont proposés notamment une régulation de la recapture de dopamine lors de prise régulière d'ayahuasca, expliquant l'effet positif sur le *craving* [45], et une interférence avec les mécanismes de plasticité synaptique impliqués dans les circuits de la récompense [86].

Un essai clinique publié en 2015 a étudié l'effet d'une dose unique d'ayahuasca chez 6 patients souffrant de *dépression récurrente*. Les résultats montrent une diminution significative et importante des scores de dépression dès le premier jour, maximal à 1 semaine (diminution du score de dépression de 72% selon l'échelle de Hamilton (HAM-D) et de 82% selon l'échelle de Montgomery-Åsberg (MADRS) en moyenne), et persistant à 3 semaines [87].

### Ibogaine

L'ibogaine est une substance psychoactive naturelle retrouvée dans les plantes de la famille des *Apocynaceae*, notamment *Tabernanthe iboga*. Elle est utilisée à des fins médicinales et rituelles parmi plusieurs tribus d'Afrique de l'Ouest, décrite par les colons dès le 19<sup>ème</sup> siècle, puis commercialisée en France dans les années 30 comme stimulant. Elle est interdite aux Etats-Unis dès 1966 mais continue à être utilisée légalement dans d'autres pays.

Son action pharmacologique inclut des modulations de multiples neurotransmetteurs connus pour leur rôle dans les mécanismes neurologiques liés aux comportements de dépendance, en particulier le récepteur NMDA et plusieurs sous-types de récepteurs aux opiacés. Elle intervient dans la régulation des catécholamines et de la sérotonine, et augmente l'activation des voies de signalisation du «*Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*» (GDNF) dans l'aire tegmentale ventrale, une région directement impliquée dans les circuits de récompense [88, 89].

La prise d'ibogaine provoque un état onirique éveillé avec une succession d'images faisant revivre des expériences biographiques, en particulier de l'enfance et des étapes cruciales de la vie. Cette phase est suivie d'une période plus calme, accompagnée d'une diminution du besoin de sommeil, et qui permet souvent d'entamer une réflexion par rapport aux souvenirs revisités [90].

Bien que l'ibogaine soit largement utilisée par des réseaux clandestins depuis plus de 40 ans pour aider au sevrage des héroïnomanes [90], les premières études scientifiques concernant son potentiel thérapeutique dans le cas des *troubles liés à l'utilisation d'une substance* datent d'une vingtaine d'années tout au plus. Au niveau pré-clinique, il existe de nombreuses preuves de son efficacité avec une diminution de l'auto-administration de morphine et autres substances addictives chez l'animal qui s'étend bien au-delà de la durée de vie de la molécule active [90, 91]. Selon les quelques études effectuées en conditions expérimentales, l'ibogaine permet une atténuation majeure des symptômes de sevrage d'une durée variable. Le *craving* est également atténué, et la majorité des patients traités parviennent à se passer de substances pendant une période allant jusqu'à 3 à 6 mois. Il n'y a pas de conclusion définitive quant à l'efficacité en termes d'abstinence à long terme [92, 93, 94].

Un débat existe dans la communauté scientifique quant à savoir si les effets neuropharmacologiques directs sur les circuits de la dépendance sont seuls responsables des propriétés anti-addictives de la plante ou si l'expérience psychédélique associée, qui permet

une prise de conscience des origines des comportements délétères, en est une composante essentielle. Cette prise de conscience associée à la fenêtre d'opportunité, créée par la diminution des symptômes de manque et de *craving*, permettrait d'entreprendre les changements comportementaux nécessaires à une éventuelle guérison. Des recherches sont en cours afin de synthétiser des métabolites dérivés de l'ibogaine dans l'espoir d'isoler un composant qui aurait les mêmes propriétés sur le sevrage et le *craving* mais sans les propriétés hallucinogènes, avec des résultats encourageants au stade pré-clinique [96, 97].

### Conclusion

Cette revue de la littérature nous offre un panorama de l'état actuel des recherches médicales dans ce domaine encore peu connu. Ce renouvellement d'enthousiasme pour l'étude des substances psychédéliques ouvre la porte à des traitements novateurs dans des indications pour lesquelles les thérapies conventionnelles se montrent actuellement soit peu efficaces, à l'instar des troubles liés à l'utilisation d'une substance, soit inexistantes comme dans l'ESPT résistant. En parallèle, ces recherches questionnent certains concepts concernant la physiopathologie des troubles psychiatriques. L'expérience subjective induite par ces substances dites hallucinogènes et leur intégration par le processus psychothérapeutique permettrait d'induire des changements de comportement durables appuyés par des mécanismes de neuroplasticité, contrairement aux stratégies pharmacologiques conventionnelles qui proposent la plupart du temps une palliation chimique continue des déséquilibres au niveau des neurotransmetteurs [6, 7]. Ce mécanisme suggère que l'on pourrait passer d'une consommation journalière d'un traitement pharmacologique, permettant de contenir les symptômes, à des thérapies à visée plus curative, avec des interventions psychopharmacothérapeutiques ponctuelles permettant d'induire des périodes de rémission plus ou moins longues, des changements persistants de comportement et de personnalité, et d'envisager ainsi la guérison de certaines maladies psychiatriques devenues chroniques et résistantes. Cette combinaison entre l'effet psychique, incluant parfois des expériences d'ordre spirituel, et l'action neuropharmacologique serait essentielle, notamment pour le traitement des troubles liés à l'utilisation d'une substance [10] et l'anxiété liée aux situations de fin de vie. Elle serait par contre de moindre importance dans d'autres indications comme les troubles obsessionnels-compulsifs et les algies vasculaires de la face (*cluster headache*) où l'effet thérapeutique s'observe

indépendamment de l'expérience psychologique subjective [57, 59].

Les résultats prometteurs de la plupart de ces études sont toutefois à considérer avec prudence en raison de collectifs de petite taille et d'une mise en aveugle difficile, voire impossible à mettre en place. En effet, tant les investigateurs que les sujets réalisent facilement, en raison des manifestations neuropsychologiques évidentes, à quel groupe ces derniers ont été attribués. Par ailleurs, il s'avère compliqué de différencier, tant par neuroimagerie que par mesures cliniques, les répercussions primaires induites par les substances et celles dues aux réactions secondaires psychologiques, de type compensatoire. En tenant compte de ces limitations, les résultats obtenus par les études de tolérance et d'efficacité ainsi que de faisabilité, remplissant par ailleurs les critères de rigueur scientifique moderne, se révèlent très encourageants. Pour poursuivre les efforts entrepris et renforcer les preuves d'efficacité et leur applicabilité clinique, il est nécessaire d'engager des études à plus large échelle en termes de taille des collectifs et de durée du suivi. Déterminer les pharmacothérapies optimales ainsi que leur combinaison psychothérapeutique de choix constitue un objectif majeur.

Alors que ces thérapies semblent prometteuses, on s'étonne du peu d'engouement de la part de la large communauté scientifique internationale. Les obstacles se situent à trois niveaux. Premièrement, la restriction légale à l'utilisation de ces substances à des fins de recherches médicales. Au niveau international, le LSD, la psilocybine et la MDMA figurent dans la liste «Anexe 1» de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971, qui en limite très fortement l'utilisation scientifique ou médicale et donc la recherche [98]. Au niveau suisse, les hallucinogènes figurent sur la liste des stupéfiants interdits, pour lesquels s'appliquent les mêmes dispositions que pour l'opium et la diacétylmorphine. Il est possible d'obtenir des dérogations dans le cadre de protocoles de recherches mais au prix d'investissements conséquents en termes de temps et d'argent. Deuxièmement, l'a priori et les préjugés hérités de l'histoire moderne de ces substances, dont l'utilisation populaire dès le milieu du siècle dernier a laissé des marques

indélébiles dans l'inconscient collectif. De récents travaux d'évaluation ont pourtant montré que ces substances ont un profil de sécurité plus qu'acceptable dans une configuration médicale, tenant compte des principes de «*set and setting*». Elles ont même un risque bien moindre que nombre d'autres drogues de consommation courante dans la population [99, 100] et de traitements largement employés de notre pharmacopée. Des études populationnelles rétrospectives, basées sur les données américaines du «*National Survey on Drug Use and Health*» qui regroupe des données d'un échantillon de plus de 100 000 personnes, n'a pas démontré d'associations entre la consommation de psychédéliques sporadique ou régulière chez 13,4% et la présence de troubles de santé mentale. Au contraire, c'est plutôt une faible association avec une diminution de ces troubles qui a été mise en évidence [101, 102]. Dans une autre étude basée sur la même source de données, on retrouve une diminution significative de la détresse psychologique et des tendances suicidaires, contre une nette association avec ces caractéristiques chez les utilisateurs d'autres drogues illicites [103]. Le dernier frein concerne la rareté des sources de financement pour effectuer des recherches sur des substances dont le brevet est déjà du domaine public et dont l'arrivée en pharmacie pourrait dissoudre une part des profits générés par les traitements standards actuels.

Terreau de la découverte du LSD et de la synthèse de la psilocybine, la Suisse saura-t-elle jouer un rôle dans cette redécouverte du potentiel thérapeutique des substances psychédéliques?

#### Contributions

Les deux auteurs ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article.

#### Acknowledgements

The authors wish to thank Anaïs Coulon for her graphic work, and Jacques Falquet, Peter Gasser, Véronique de Germond, Bertrand Graz, and Régis Marion-Veyron for comments that greatly improved the manuscript.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

Vous trouverez la liste des références complète dans la version en ligne de cet article sur [www.sanp.ch](http://www.sanp.ch).

Correspondance:  
Amandine Schaller, MD  
Hôpital neuchâtelois,  
site de La Chaux-de-Fonds  
CH-2300 La Chaux-de-Fonds  
[amandine.schaller\[at\]  
gmail.com](mailto:amandine.schaller[at]gmail.com)

Michael Ljuslin, MD  
Bd Saint-Georges 8  
CH-1205 Genève  
[michael.ljuslin\[at\]  
bluewin.ch](mailto:michael.ljuslin[at]bluewin.ch)