

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1503

THÈSE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Sami SERGENT

le 22 février 2019

Intérêt de la psilocybine, de l'acide lysergique diéthylamide (LSD) et de la diméthyltryptamine (DMT) dans la dépression : une revue de la littérature

Directeur de thèse : Dr François MONTASTRUC

JURY

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS
Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT
Monsieur le Professeur Nicolas FRANCHITTO
Monsieur le Docteur François MONTASTRUC
Madame le Docteur Bénédicte JULLIAN
Monsieur le Docteur Nicolas NAVARRO

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
membre invité



Intérêt de la psilocybine, de l'acide lysergique diéthylamide et de la diméthyltryptamine dans la dépression : une revue de la littérature

RESUME EN FRANÇAIS :

La psilocybine, l'acide lysergique diéthylamide et la diméthyltryptamine sont des psychédéliques agonistes sérotoninergiques. Les sociétés humaines en font usages depuis longtemps à des fins thérapeutiques variées. Actuellement ces molécules font l'objet d'un regain d'intérêt scientifique comme moyen thérapeutique en psychiatrie. L'objectif de ce travail était de faire une revue de la littérature des effets sur l'humain de ses molécules afin d'en dégager un intérêt thérapeutique dans la dépression.

TITRE EN ANGLAIS: interest of psilocybin, lysergic acid diethylamide and dimethyltryptamine in depression: a review of the literature

RESUME EN ANGLAIS:

Psilocybin, lysergic acid diethylamide and dimethyltryptamine are psychedelic serotonergic agonists. Human societies used them for a long time for a variety of therapeutic purposes. Recently these molecules are the subject of scientific interests in a therapeutic way in psychiatry. The purpose of this work was to review the literature on the effects of these molecules on humans in order to find a therapeutic interest for depression.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique en psychiatrie

MOTS-CLÉS : dépression, psilocybine, acide lysergique diéthylamide, LSD, diméthyltryptamine, DMT, ayahuasca.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr François MONSTASTRUC

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAT Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

SERMENT D'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
Je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
De l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
Mes confrères et la société.*

REMERCIEMENTS

Monsieur le professeur Arbus : Merci de présider ma thèse et de votre dévouement envers les étudiants.

Monsieur le professeur Schmitt : Merci de nous avoir accompagnés tous au long de nos études et de nous éclairer vos conseils pertinents.

Monsieur le professeur Franchitto : Merci de votre rigueur qui n'a beaucoup enrichi lors de mon passage dans votre service ainsi que de votre sens de l'humour qui apporte une touche de légèreté à notre travail.

Monsieur le professeur Raynaud : Merci de votre bienveillance qui est apaisante pour la pédopsychiatrie toulousaine, et de m'avoir permis de partager mon intérêt des psychédéliques dans votre service.

Monsieur le professeur Pascal Perney et le docteur Laure Grellet, le docteur Le Bars, ainsi que le service d'addictologie du CHU de Nîmes : Merci de m'avoir rendu addict à l'addictologie et de la richesse de vos enseignements.

Le docteur François Montastruc : Merci d'avoir cru en moi et dans ma folie des psychédéliques. Merci de m'avoir encadré dans ce travail peu commun. J'espère que cette expérience aura su répondre à votre curiosité. Je vous souhaite de riches épanouissements, autant professionnel que personnel.

Le docteur Marie Crequy : Infiniment merci, vous savez pourquoi.

Le docteur Bénédicte Jullian : Merci de m'avoir enseigné l'addictologie au CHU de manière amical, qui me semble très favorable à la transmission de savoir. Je te souhaite plein de bonheur avec ta famille qui s'agrandi.

Le docteur Virginie Rouch : Merci pour ton humanité dont tu sais faire particulièrement preuve dans des moments particulièrement importants. Je te t'envoie des émotions sincèrement chaleureuses.

Le docteur Juliette Salles : Je n'ai pas besoin d'avoir eu a travaillé longtemps avec toi pour voir à quel point t'es compétences sont sources d'inspirations. Je te souhaite un épanouissement émotionnel sans limite.

Le docteur Sophie Prébois : Merci de ta constante bonne humeur.

Le docteur Basoul : Merci de la simplicité et de la fermeté de ton enseignement, avec un self contrôle remarquable, tout en restant souriante. Je te souhaite d'être en perpétuelle évolution de ta pleine conscience.

Les docteurs Giachetti et Aquilina ainsi que tous les autres médecins et le personnel de la Clinique d'Aufrery :
Merci de m'avoir accueilli chaleureusement dans votre clinique lors de vos remplacements.

Le docteur Gonzalez ainsi que le service du centre de santé mentale de Millau, les docteurs Carnus et Monier ainsi que de service de pédopsychiatrie de Millau, le docteur Rohmer ainsi que le CSAPA de Rodez :
J'ai pris un plaisir fou à découvrir la psychiatrie avec vous, qui plus ai dans la magnifique région Aveyronnaise. Je vous souhaite des farçous et de l'aligot jusqu'à la fin de vos jours !

L'équipe du CSAPA Maurice Dide : Merci de m'avoir supporté pendant un an et de m'avoir accompagné dans la compréhension de l'addictologie intense. Vous faites un travail formidable, je vous souhaite plein de bonheur.

Les équipes de l'hôpital de jour et des consultations de l'URM : Merci les filles de m'avoir coonné presque tous les jours pendant 6 mois. Je vous souhaite de recevoir au moins autant d'amour que vous m'avez donné.

L'équipe du service d'addictologie du CHU Purpan : Merci à cette équipe formidable, pleine de bonne humeur, de connaissance et de passion pour l'addictologie, et surtout de chaleur humaine. Je vous souhaite beaucoup d'amour et une curiosité de connaissance jamais rassasiée.

L'équipe de UF3 de psychiatrie : Merci à vous tous de nous avoir accueilli les bras ouverts comme une grande famille. Je vous souhaite plein de tendresse et de folie.

L'équipe du service des urgences psychiatrique de Purpan : Merci de votre bonne humeur essentielle pour faire front à la maladie mentale en crise.

L'équipe de la consult'ado : Merci de m'avoir agréablement surpris dans cette discipline qui me paraissait si inabordable et de l'ambiance détendu du service. Je vous souhaite plein de nouvelle découverte d'infusion pour vous régaler les papilles.

Le docteur Lapeyre-Mestre ainsi que le service d'addictovigilance de Toulouse : Merci de m'avoir permis d'écrire une bonne partie de ce travail dans votre service, et par le même coup de prendre conscience de l'importance de vos travaux pour l'addictologie.

L'association le Refuge, son président Serge Perrody, ses membres, ses jeunes : Merci du dévouement merveilleux dont vous faites par et qui me touche beaucoup, ainsi des émotions fortes qu'il suscite. Vous faites

un travail unique et tellement important. Je vous souhaite que cette réussite continue encore jusqu'à ce qu'elle n'ait plus de triste d'utilité.

La société psychédélique Française, son président, Vincent Verroust, ses membres : Merci de m'avoir permis de rencontrer des personnes aussi passionnées que moi du mystère des psychédéliques. Je souhaite que tous cela ne soit qu'un début.

Les docteurs Philip Pongy et Robert Babeau, Marie Massip, ainsi que l'école de médecine psychosomatique de Nîmes : Merci de vos enseignements des plus remarquables et du changement complet de mon regard sur l'être humain que vous m'avez permis d'avoir.

Les autres docteurs et équipes qui m'ont formé : Merci de m'avoir enseigné, une minute, une heure ou un jour.

Les patients : Merci de nous faire évoluer un peu plus tous les jours.

Mes parents : Merci de tous l'amour inconditionnelle dont vous me faite part, qui me porte chaque jour un peu plus loin. Je n'aurai pas pu rêver meilleurs parents en arrivant dans ce monde.

Ma sœur et mon frère : Terrible fratrie où chacun a son caractère. J'espère qu'on va continuer à se mettre des baffes d'amours encore de longues années.

Lola et Olive : Les magnifiques nouvelles formes de vie de la famille que j'aime tant. J'espère qu'un jour la distance nous rapprochera et que je vous transmettrai plein de belles choses venantes de votre tonton farfelu.

Teta et Jeddo : Merci de m'avoir transmis toutes ses recettes de cuisine, de m'avoir gâté de repas fait avec amour et du caractère de têtue de mon grand-père.

Mes tantes, oncles, cousins, cousines : Merci pour tous ses moments de famille dont je me souviendrai longtemps.

Charlotte : Merci de m'accompagner depuis si longtemps, merci de nos (pas assez nombreuses) soirées de retrouvailles qui me mette du baume au cœur. Je t'embrasse toi et toute ta famille.

Nicolas : je ne pouvais pas te mettre dans les docteurs car ta place est avec mes amis et tu le resteras aussi longtemps que tu le voudras. Merci pour ta brillance d'esprit et de cœur. Tu es mon GT d'amour.

Matthieu : Qui a cru qu'on survivrait à nos soirées externes ? Merci pour tous les moments de folie que tu me fais vivre, j'espère qu'on les continuera en maison de retraite.

Treu love : Ma Khaleesi en sucre d'amour et à la crinière de feu. Merci pour tous les moments qu'on a vécus, tous les voyages qu'on a faits et tous nos fous rires que personne ne comprend.

Alice : Merci pour toutes ses soirées ensorcelées au pays des créatures nocturnes nîmoise, et aussi pour ta remarquable richesse d'esprit et ta force de caractère qui permettent d'affronter les ténèbres.

Je te souhaite une vie d'amour et d'eau fraîche.

Cécile et Julien : Qu'il est loin le temps du lycée, mais je ne l'oublie pas. Je suis sûr que nous avons plein de chose à partager. A bientôt j'espère.

Les Nîmois (es) à paillettes : Michel, Pierre, Fred, Jean-luc, Flo, Prisca et bien d'autres : Comment vous remerciez des soirées magiques que j'ai passé avec vous et de toutes cette bonne humeur ? C'est toujours un plaisir de vous revoir, je vous souhaite de ne jamais changer car vous êtes parfait !

Un grand merci à Michel pour ta générosité et ton affection qui me touche beaucoup. J'espère en être à la hauteur. Je te souhaite plein de bonheur (et de chatons !).

Les Nîmois à Manade et à BU : Lyla, la ptite Sos, Lucas, Zaza, Planche, Alex, Bazin, Marty et Odorico Thomas, Fedor, gros Gogo, et les autres dont la liste est bien longue : Merci pour toutes ses soirées de folies et l'ambiance folle que vous avez mis pendant notre externat. Je vous souhaite une belle carrière mais surtout plein d'amour dans vos vies.

Manue : Une pépite de bonne humeur et de générosité qui est tombé dans ma vie. Tu es une femme exceptionnelle, n'en doute pas car moi je ne m'en doute pas ! Y en a pas 2 comme toi. Je te souhaite des magnifiques randonnées et une vie sans prise de tête.

Chantale et Sylvie : Merci de votre amour maternant, je vous embrasse fort fort fort.

Flora : La belle Flora que tout le monde aime et que j'aime particulièrement ! Merci pour ta bonne humeur et pour tous l'amour que tu envoies. Je te souhaite que le brin de folie qui s'éveille en toi va grandir !

Nelly : Merci de m'avoir appris savoir comment faire pour ne pas mourir une fois en haut d'une falaise. J'espère que nous continuerons grimpadés à s'en faire saigner les doigts. Je te souhaite plein de bonheur que tu mérites milles fois.

Adrien (le petit) : Qui l'eut cru qu'on se retrouverai à Toulouse ? Merci pour t'es aventures qui me font rire. Je suis sûr que tu feras un super psy. Je te souhaite un brin de folie et un beaucoup de voyage en Italie.

Camille : Quel plaisir de te voir t'épanouir jour après jour comme une jolie fleur de printemps. Merci pour t'es conseils avisés et ta générosité. Je te souhaite une longue floraison.

Mes princesses de Rodez, Marie, Nina et Anne-Charlotte : mets princesses en sucre, comme notre villa me manque. Merci de vos câlins. Je vous souhaite d'en avoir plein !

Mes colocs, Marine, Tibor et Max : Merci pour vos conneries, votre bordel et votre rangement que font vivre cet appartement génial. Je vous souhaite une femme de ménage et surtout beaucoup d'amour.

Marine (la même) : T'es vraiment une working girl ! quelle chance que t'avoir rencontré et que tu me supporte encore. Je te souhaite une vie pleine d'émotions.

Victor : rapide et super moment de connexion. Je te souhaite plein de bonheur avec ta nouvelle famille, tu feras un père génial, j'en suis sûr !

Melissa : merci pour ta bonne humeur et pour nos soirées de folkloriques. Puisse-t-il en avoir d'autres encore de longues années. Sa sera toujours un plaisir de les partager avec toi. Je te souhaite un vaste bonheur.

Les « Toulousains » : Hadrien, Mika, Hélène, Ali, Polo, Tiphaine, Fab, Sarah, Marie, Bertille, Clems, et compagnie : Merci pour les soirées à en mourir, les parties de seven W, vos conneries sans fin et vos câlins bizounours. Je vous souhaite plein d'amour.

A Basma et Keith : Merci de votre aide depuis l'autre bout du monde. J'espère que ce travail vous plaira et je vous souhaite plein de bonheur.

A Sébastien Baud : Merci pour votre participation à ce travail. Je vous souhaite de réussir vos projets.

Et bien sûr un grand merci à Marie et au Moloko !

« Ceux qui parlent de psychédéliques mais n'en ont jamais pris sont discrédités par leur inexpérience, et ceux qui parlent de psychédéliques parce qu'ils en ont pris sont parfois discrédités à cause de leur expérience. »

Gordon WASSON

« Les LSD et la psilocybine ne sont pas des drogues au sens usuel du terme, mais font partie des substances sacrées, qui ont été utilisées pendant des milliers d'années dans des cadres rituels. Les psychédéliques classiques comme le LSD, la psilocybine et la mescaline sont caractérisés par le fait qu'ils ne sont ni toxique ni source d'addiction. C'est ma préoccupation majeure de séparer les psychédéliques du débat actuel sur les drogues, et de souligner le potentiel énorme de ces substances pour la connaissance et la conscience de soi, comme ajout à la psychothérapie, et pour la recherche fondamentale sur l'esprit humain »

Pr Albert Hofmann

« Il y a un animal en nous que nous ne connaissons pas, ce n'est pas le subconscient, mais l'inconscient. Un animal que l'on ne connaît pas, et on ne sera jamais en paix avec nos propres aspects négatifs et nos problèmes psychologiques, tant que nous n'apprendrons pas à connaître un petit peu cet animal (...) nous devons, ne serai-ce qu'un instant observer le monde à travers ses yeux. »

Alexander Shulgin

*« Turn on, tune in, drop out »
(« Vas-y, mets-toi en phase, et décroche »)*

Timothy Leary

Table des matières

I. Introduction.....	20
A. Pourquoi s'intéresser aux psychédéliques.....	20
B. Objectif de ce travail.....	21
II. Aspects pharmacologiques.....	21
A. Le couple psilocybin et psilocine.....	22
1.Pharmacocinétique.....	23
2.Pharmacodynamique.....	23
B. Le LSD.....	24
1.Pharmacocinétique.....	24
2.Pharmacodynamique.....	24
C. La DMT.....	26
1.Pharmacocinétique.....	26
2.Pharmacodynamique.....	27
III. Psilocybine, LSD et DMT dans l'histoire et les sociétés.....	29
A. La psilocybine.....	29
B. Le LSD.....	31
C. La DMT et l'ayahuasca.....	33
1.A propos de l'utilisation traditionnelle de la DMT, entretien avec Sébastien BAUD, anthropologue de l'université de Neuchâtel.....	35
D. Quel bilan tirer en regard de l'histoire des psychédéliques ?	38
E. Législation et consommation actuelle.....	39
1.Législation.....	39
2.Quelles consommations pour les psychédéliques en France ?	40
IV. La dépression et le fonctionnement cérébral.....	41
A. Le réseau mode par défaut.....	41
B. La dépression et le réseau mode par défaut.....	42

V. Les effets thérapeutiques de la psilocybine, du LSD et de la DMT dans la dépression : une revue de la littérature.....	44
A. Matériels et méthodes.....	44
1.Recherche systématique.....	44
2.Critères d'éligibilités.....	44
3.Collection des données.....	44
B. Résultats.....	45
1.Psilocybine.....	45
a/Résultats des études de pharmacodynamies cliniques.....	45
b/Résultats des études d'imagerie cérébrales.....	46
c/Résultats des essais thérapeutiques.....	49
d/Autres résultats.....	49
2.Le LSD.....	51
a/Résultats des études de pharmacodynamies cliniques.....	51
b/Résultats des études d'imagerie cérébrales.....	53
c/Résultats des essais thérapeutiques.....	56
d/Autres résultats.....	56
3.La DMT.....	56
a/Résultats des études de pharmacodynamies cliniques.....	56
b/Résultats des études d'imagerie cérébrales.....	56
c/Résultats des essais thérapeutiques.....	58
d/Autres résultats.....	58
C. Tableau récapitulatif des résultats des essais thérapeutique et études observationnelles sur les psychédéliques.....	59
D. Psilocybine, LSD, DMT et risques.....	61
1.Effets indésirables somatiques.....	61
a/A court terme.....	61

b/A long terme.....	61
2.Effets indésirables psychiatriques.....	61
a/A court terme.....	61
b/A long terme.....	62
E. Discussion.....	64
VI. Conclusion.....	67
VII. Références bibliographiques.....	68
VIII. Documents annexes.....	77

Table des illustrations

Figure 1 nombre d'articles scientifiques publiés sur la psilocybine par année, de 1958 à 2016.....	21
Figure 2 respectivement les molécules de sérotonine, du couple psilocybine/psilocine, de LSD, de la DMT.....	22
Figure 3 lien entre pharmacocinétique et pharmacodynamie du LSD	25
Figure 4 pharmacocinétique de la DMT	27
Figure 5 notice d'utilisation du Delysid par les laboratoires Sandoz	32
Figure 6 le réseau mode par défaut et le réseau de tache positive.....	42
Figure 7 la connectivité fonctionnelle dans le réseau mode par défaut chez des sujets déprimés.....	43
Figure 8 échelles d'évaluations subjectives sous psilocybine	46
Figure 9 modèle bidirectionnel du flux d'informations menaçantes entre le cortex visuel primaire et le cortex latéral pré frontal en passant par l'amygdale.....	47
Figure 10 modifications induites par la psilocybine dans la connectivité fonctionnelle du cortex pré frontal ventro-médial chez des sujets sains	48
Figure 11 effets du LSD sur l'échelle 5D-ASC (échelle d'évaluation des états de consciences modifiés en 5 dimensions)	52
Figure 12 anneaux de connectivité fonctionnelle sous LSD, entre 132 régions cérébrales, couvrant l'ensemble du cerveau	54
Figure 13 diminution du signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin dans le réseau mode par défaut après ingestion d'ayahuasca	57
Figure 14 modification de la connectivité fonctionnelle du réseau mode par défaut après ingestion d'ayahuasca	57
Tableau 1 tableau récapitulatif des résultats des essais thérapeutiques sur le LSD de 1949 à 1973.....	55
Tableau 2 tableau récapitulatif des essais thérapeutiques et observationnels cas-témoins sur la psilocybine, le LSD et la DMT.....	60
Tableau 3 : association entre usage de psychédéliques vie entière et symptômes psychiatriques dans l'année précédant le questionnaire(1).....	63

Liste des abréviations

5HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

AND : acide désoxyribonucléique

ACTH : adrénocorticotrophique- hormone

AMG : amygdale

CIM-10 : classification internationale des troubles mentaux

D : dopamine

dACC : région dorsale du cortex cingulaire antérieur

DAT : transporteur de la dopamine

DL 50 : dose létale 50%

DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral (incluant le cortex pré-moteur)

DMT : diméthyltryptamine

Échelle 5D-ASC : échelle d'évaluation des états de consciences modifiés en 5 dimensions

Échelle BPRS : brief rating scale expanded

Échelle HAMD : Hamilton Rating Scale for Depression

Échelle QIDS : quick inventory of depressive symptomatology

Échelle MADRS : Montgomery-Åsberg depression rating scale

Échelle TAS : personality trait of absorption

Échelle YMRS : Young Mania Rating Scale

ECT : électro-convulsivo-thérapie

EDC : épisode dépressif caractérisé

Enquête ESCAPADE : enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense

Enquête NSDUH: National survey on drug use and health

FEF : champs oculaires frontaux

FDA : food and drug administration

HDMT : hydroxydiméthyltryptamine ou bufoténine

HPPD : hallucinogen persisting perception disorder

Hz : Hertz

IMAO : inhibiteur de la mono amine oxydase

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Kg : kilogramme

LPFC : cortex latéral pré frontal

LSA : acide lysergique amide

LSD : acide lysergique diéthylamide

MAO : mono amine oxidase
MDMT : méthoxy-dyméthyltryptamine
Mg : milligramme
Ml : millilitre
MPD : (réseau) mode par défaut
mPFC : cortex pré frontal médial
MT+ : région temporal médial sensible au mouvement
MTL : lobe temporo-médial
NET : transporteur de la norépinephrine
OD : odd ratio
PCC : cortex cingulaire postérieur
pIPL : lobe pariétal postéro-inferieur
RTP : réseau de tache positive
SERT : transporteur de la sérotonine
SPL-IPS : lobe pariétal supérieur- sillon inter pariétal
TSH : thyroïd stimulating hormone ou thyroestimuline
µg : Microgramme
V1 : cortex visuel primaire
WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale

I. Introduction

En 1957, le Dr Humphrey Osmond donne un nom pour désigner les substances psychoactives qui permettent « l'enrichissement de l'esprit et l'élargissement de la vision ». Pour éviter l'association avec la maladie mentale et l'effet induit par certaines substances, il crée avec l'écrivain Aldous Huxley (écrivain, romancier et philosophe britannique) le terme « psychédélique »(2). Un « psychédélique » est une substance naturelle ou synthétique dont la consommation entraîne des changements au niveau physique, émotionnel, mental et spirituel. Étymologiquement psychédélique signifie « permettant la manifestation de l'esprit » ou « rendant l'âme plus visible ou plus nette ». Le terme psychodysleptique est similaire au terme psychédélique, mais il fait plus référence à la conception psychanalytique de leurs mécanismes d'actions.

Selon le dictionnaire Pierre Deniker(3) :

- Un psychodysleptique est une substance entraînant des troubles psychiques évoquant une psychose.
- Un psychoanaleptique est une substance qui stimule l'activité mentale.
- Un psycholeptique est une substance régulatrice des fonctions psychiques.

Le terme psychédélique s'oppose au terme hallucinogène, qui est le terme le plus populaire pour désigner ces substances. Celui-ci sous-entend la création d'hallucinations, c'est-à-dire de perceptions sans support matériel existant. Or c'est rarement le cas avec les substances que nous étudierons. C'est donc un terme erroné qui prête à confusion(2).

A. Pourquoi s'intéresser aux psychédéliques ?

L'utilisation des substances psychédéliques est une réalité historique et toujours actuelle malgré son interdiction en occident. Ces substances y sont utilisées en particulier à des fins récréatives et artistiques. Depuis quelques années un questionnement scientifique a émergé sur le fonctionnement des psychédéliques et sur son intérêt en psychiatrie. Le nombre d'études et d'article sur les psychédéliques a augmenté rapidement ces dernières années (Figure 1). Le potentiel des psychédéliques à « ouvrir l'esprit humain » pourrait être une voie thérapeutique de la prise en charge de la dépression, maladie qui « biaise » les capacités émotionnelles et cognitives du patient et le renferme sur lui-même.

Pour notre travail, nous nous intéresserons uniquement à la psilocybine, à l'acide lysergique diéthylamide (LSD), et la diméthyltryptamine (DMT) car ce sont les molécules psychédéliques sérotoninergiques les plus étudiées à ce jour.

NUMBER OF SCIENTIFIC ARTICLES PUBLISHED ABOUT PSILOCYBIN

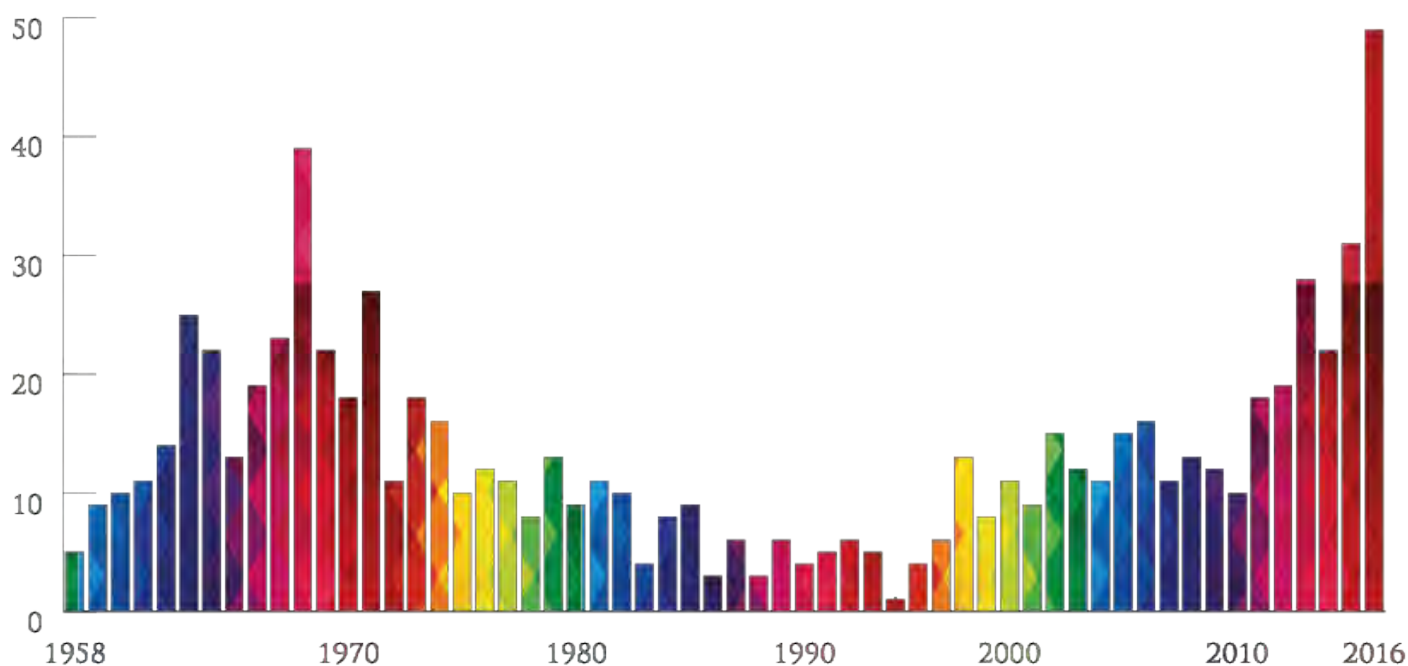


Figure 1 nombre d'articles scientifiques publiés sur la psilocybine par année, de 1958 à 2016

Ces chiffres comprennent les essais cliniques chez l'homme, les études comportementales chez l'animal, et des articles de synthèse sur la recherche sur la psilocybine. Les résultats sont tirés d'une recherche par mot-clé dans la base de donnée PubMed.(4)

B. Objectif de ce travail :

L'objectif de notre travail à travers cette revue de la littérature, est d'évaluer les éventuelles perspectives thérapeutiques de la psilocybine, du LSD et de la DMT dans la prise en charge des patients souffrants de trouble de l'humeur dépressif unipolaire.

Nous aborderons ces molécules selon leurs aspects pharmacologiques, historiques, et nous présenterons les résultats des études cliniques et thérapeutiques.

II. Aspects pharmacologiques

La psilocybine/psilocine, l'acide lysergique diéthylamide, et la diméthyltryptamine sont chimiquement proche de la sérotonine et ont en commun une action pharmacologique sur les voies sérotoninergiques (Figure 2). Elles sont agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT1a, 5HT2a et 5HT2C. Le LSD possède également une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D1 D2 et D3. (Document annexe 1).

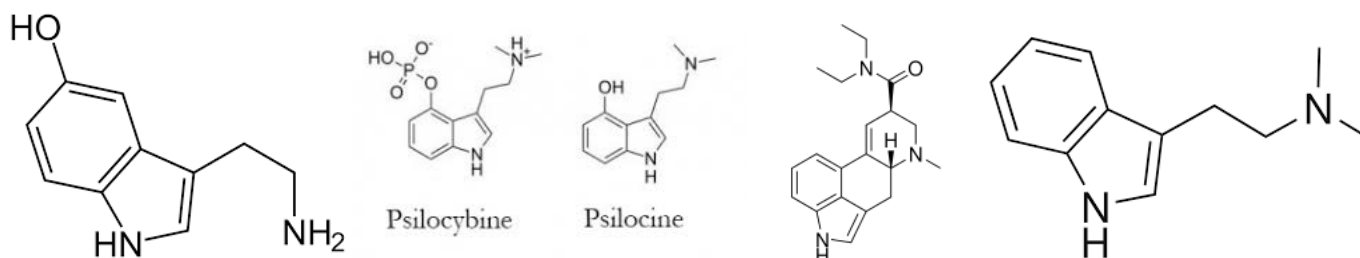


Figure 2 respectivement les molécules de sérotonine, du couple psilocybine/psilocine, de LSD, de la DMT

Ces substances ne déterminent pas de dépendance, c'est-à-dire par l'apparition d'un symptôme de sevrage à l'arrêt de la consommation du produit. Elles sont à l'origine de phénomène de tolérance, c'est-à-dire une nécessité d'une augmentation de dose pour avoir le même effet. Cette tolérance est résolutive à l'arrêt des consommations en quelques jours. La tolérance est croisée entre les psychédéliques sérotoninergiques. La tolérance des psychédéliques agonistes sérotoninergiques est mal caractérisée dans la littérature. Il semblerait que celle-ci soit moindre avec la psilocybine et le LSD(5) et absente avec la DMT(6).

A. Le couple psilocybine et psilocine

La psilocybine et la psilocine sont trouvées à l'état naturel dans les champignons des genres *Psilocybe*, *Panaeolus*, *Conocybe*, *Gymnopilus*, *Stropharia*, *Pluteus* and *Panaeolina* (7). Ils sont présents sur la majeure partie de la planète. On y retrouve également une faible concentration de baeocystine et de norbaeocystine. La concentration de psilocine et de psilocybine contenue dans les champignons frais est d'environ respectivement de 0,5% et 2 %(8)

La psilocybine est un ester d'acide phosphorique, la 4- hydroxy-N, N-diméthyltryptamine qui est un alcaloïde de type indole. La psilocine est son radical d'acide phosphorique et représente sa forme active.

1. Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale de la psilocine est de $52,7\% \pm 20\%$ (9). L'absorption se fait par le jéjunum et le colon. Une fois absorbée, la psilocybine est rapidement déphosphorylée par l'environnement acide de la muqueuse gastrique ou par une phosphatase alcaline intestinale (ou toutes autres estérases) pour donner de la psilocine. Elle est détectable dans le sang 20 à 40 minutes après l'absorption per os et la concentration plasmatique maximale est atteinte entre 80 et 100 minutes.

La psilocine diffuse dans tous les organes et les effets aigus sont diffus dans tous les systèmes et sont non spécifiques. Elle subit ensuite une glucuronoconjugaison hépatique pour donner de la psilocine -O-glucuronide qui sera éliminée dans les urines. Sa demie vie d'élimination est de 3 heures.(10) En 24 heures, seuls $3,4\% \pm 0,9\%$ de psilocine libre est excrétée dans les urines. La faible quantité de psilocine libre excrétée par les reins suggère qu'une réduction de dose chez les sujets insuffisants rénaux n'est pas nécessaire.(7)

2. Pharmacodynamique

La psilocine est agoniste mixte des récepteurs sérotoninergiques 5HT1a, 5HT2a, 5HT2c (cf. documents annexes profil d'affinité des récepteurs des psychédéliques sérotoninergiques). La dose minimum psychoactive orale est de 25 mg ce qui correspond à $0,3\text{mg/kg}$ (10). Elle possède des propriétés sympathomimétiques indirectes. Ces propriétés expliquent différents effets périphériques et centraux.

Au niveau périphérique, la psilocine détermine une mydriase, des nausées, des tremblements des extrémités, et une hypersudation. Au niveau cardiovasculaire, à fortes dose (315 micro g/kg chez l'homme), elle entraîne une élévation modérée de la pression sanguine artérielle. Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, elle entraîne une faible augmentation de la TSH, de l'ACTH, et du cortisol plasmatique pendant le pic d'effet à haute dose (11). Au niveau central, les effets psychiques décrits sont une inactivité comportementale, une excitabilité émotionnelle et une rêverie. Les effets sont doses dépendantes (Cf. la partie résultats des études de pharmacodynamies cliniques)(10). Les effets pharmacodynamiques disparaissent complètement 4 à 6 heures après la prise(7).

Il peut survenir, suivant le niveau d'intensité, une expérience dite « mystique ». Une expérience mystique est caractérisée par un sentiment profond d'unité ou d'unité avec l'environnement, avec le monde, avec l'univers, ou avec tout ce qui existe.(12)

B. LSD

Le LSD est un dérivé semi-synthétique de la famille des lysergamides. Les dérivés naturels de cette famille se retrouvent dans l'ergot de seigle (*claviceps purpurea*) et dans les graines de liane d'argent (*argyrea nervosa*) dans laquelle on retrouve de la lysergamide (ou LSA)(13). Le LSD a la particularité d'être un des psychotropes le plus « puissants » connus à ce jour, la dose minimum active étant de l'ordre de 25 microgrammes. Il se présente sous forme liquide, incolore, inodore. Une goutte est mise le plus souvent sur un petit carton, appelé alors « trip ».

1. Pharmacocinétique

Après ingestion, la dose maximale plasmatique est atteinte au bout de 1,5 heure(14). Il se répartit rapidement dans l'ensemble de l'organisme. Il est éliminé à 80% par le foie et la bile(15). La cinétique lente du LSD est due à la forme stéréochimique en « couvercle » de la partie extra cellulaire lorsque le LSD se lie au récepteur(16). La demie vie d'élimination est de 3 heures(14). Son métabolite principal est le 2-Oxo-3hydroxy-LSD(14)(17).

2. Pharmacodynamie

Le LSD est principalement agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1a, 5HT2a, 5HT2C et présente une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D1 D2 et D3 (Cf. document annexes profil d'affinité des psychédéliques sérotoninergiques). Les effets subjectifs du LSD durent jusqu'à 8 à 12h pour des doses respectives de 100 et 200 microgrammes (figure 3).

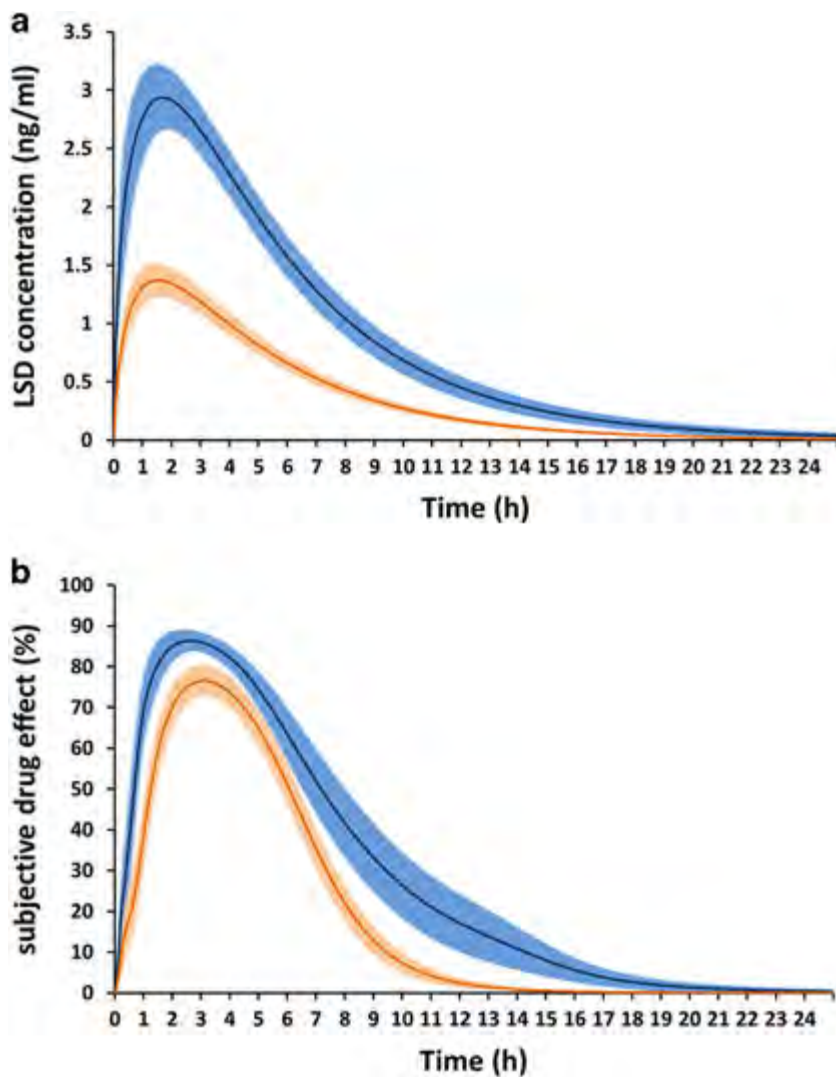


Figure 3 lien entre pharmacocinétique et pharmacodynamie du LSD

Pharmacocinétique et pharmacodynamie du LSD. Courbes de temps de concentration de LSD (a) et courbes d'effet subjectif (b). Le LSD a été administré à une dose de 100 et 200 µg per os à des sujets sains au moment $t = 0$.

Au niveau périphérique, le LSD a des effets sympathomimétiques. On observe une augmentation modérée de la pression sanguine artérielle, de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, et une dilatation des pupilles. Également une augmentation réversible en 72 heures du cortisol plasmatique, de la prolactine, de l'ocytocine, et de l'épinéphrine(18)(19). Au niveau centrale, les effets sont similaires à ceux de la psilocine. La clef du mécanisme neurobiologique du LSD, ainsi que des autres psychédéliques sérotoninergiques, est l'activation de la transmission glutamatergique du cortex frontal secondaire à l'activation des récepteurs 5 HT_{2a}. Cette augmentation de l'activité glutamatergique entraîne des effets modulateurs dans les zones sous corticales et ainsi des altérations des fonctions de traitement fonctionnels et cognitifs de l'information(20).

C. La DMT

La DMT est une substance naturelle, présente chez de très nombreux êtres vivants. Chez les végétaux, on la retrouve dans de très nombreuses plantes dont l'acacia, l'Alpiste roseau, l'*Anadenanthera Colubrina*, et surtout *Psychotria Viridis*(21). Chez l'homme, elle est produite par la glande pinéale lors d'un grand stress hormonal. Elle est produite de manière endocrine(22). La DMT et la mélatonine sont très proche chimiquement. L'enzyme clef de sa production endogène est la indoléthylamine N-méthyltransferase. Celle-ci est retrouvée dans le cerveau, la glande pinéale et la rétine ce qui suggère que la DMT a probablement un rôle dominant dans la neurophysiologie, la conscience et la vision(23).

Elle est retrouvée principalement dans le sang, les urines et le liquide cérébro-spinal. Chez l'homme 3 psychédéliques dérivés de la DMT sont retrouvés naturellement : N,N-diméthyltryptamine (DMT), 5-hydroxy-DMT (bufoténine ou HDMT) et la 5-méthoxy-DMT (MDMT) (24). Elle se présente sous forme de poudre cristalline blanche qui peut être inhalée, prise, ou encore ingérée. Dans son usage traditionnel, la DMT est prise sous forme d'ayahuasca, mélange de DMT et d'inhibiteur de la monoamine oxydase de type A (IMAO-A), principalement représentées par l'harmine, l'harmaline et la tétrahydroharmine. Ces IMAO-A sont des bêta-carbolines, qui en plus de permettre l'absorption de la DMT, ralentissent sa recapture intra neuronale et donc sa dégradation(25)(26).

1. Pharmacocinétique

Une fois injecté, la DMT présente un délai d'action rapide, est hydrosoluble, n'a pas de tolérance, a des taux de clairance élevés avec une tendance minimale à l'accumulation, n'a pas de métabolite active. Elle se prête donc bien à une perfusion en continue(23). Une fois dans le sang, la DMT se diffuse dans tous les tissus. L'élimination commence immédiatement via des transformations enzymatiques et des excrétions urinaires/biliaires. Elle est excrétée principalement sous forme d'acide indole 3 acétique et dans une moindre mesure sous forme de DMT-N-oxyde. Moins de 1% est excrété sous forme inchangée dans les urines(27). La demie vie de la DMT est très courte et environ 30 minutes après son administration en intra veineux elle est totalement éliminée de l'organisme (figure 4). Dans sa forme pure et prise par voie orale, elle est rapidement dégradée par les mono amine oxydase digestives (MAO). Donc, pour en avoir les effets psychotropes par voie orale, il est nécessaire d'absorber en même temps un inhibiteur de la MAO (IMAO)(28).

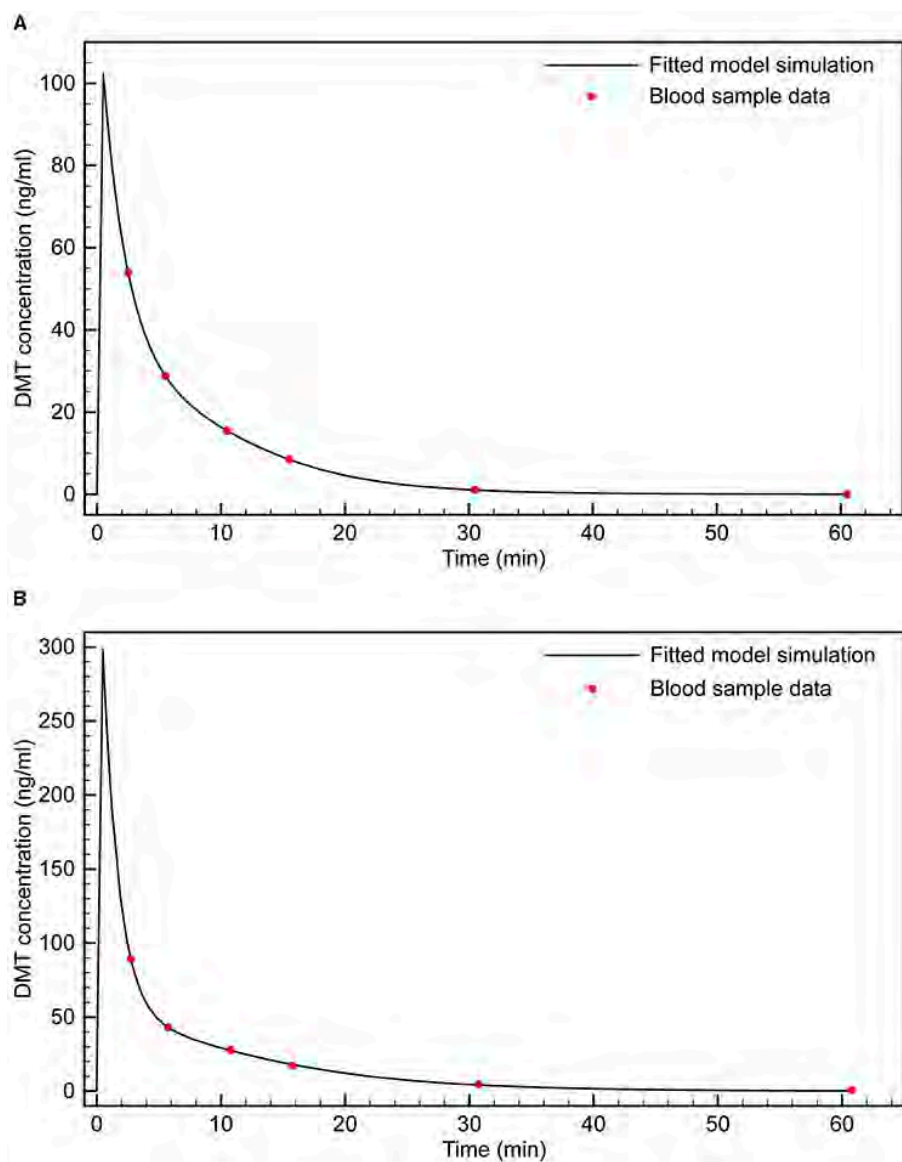


Figure 4 pharmacocinétique de la DMT

Ajustement du modèle à deux compartiments avec une clairance enzymatique aux données d'échantillons de sang. (A) 0,4 mg de DMT par kg en bolus; (B) 0,2 mg de DMT par kg en bolus.(23)

2. Pharmacodynamie

Le maximum d'effets subjectifs est atteint en moins de 2 minutes après l'administration IV et disparaissent en 20 à 30 minutes(23). Les effets périphériques sont réversibles et doses dépendantes. Ils consistent en une élévation de la pression sanguine artérielle, de la fréquence cardiaque, du diamètre des pupilles, de la température corporelle, de la concentration sanguine des beta-endorphines, de l'ACTH, du cortisol et de la prolactine.(29) Les effets centraux sont principalement décrits après avoir atteint le seuil psychédélique, qui est atteint avec 0,2 à 0,4 mg/kg.

Le seuil psychédélique correspond au point culminant aboutissant à une dissociation de la conscience et du corps et à l'entrée dans un « monde de lumière » caractérisé par des visions extrêmement complexes.

La vision est ici définie comme la capacité de se représenter dans l'esprit une réalité concrète ou abstraite, alors qu'une hallucination correspond à une perception sans support anatomique. Les utilisateurs rapportent souvent l'impression d'avoir observé un monde alternatif plus réel que la réalité via lequel ils reçoivent des informations(23).

Voici quelques rapports de témoignages d'expériences après injection de DMT (22) :

« Je sentais le DMT libérer l'énergie de mon âme et la pousser dans l'ADN. C'est ce qui arriva quand j'ai perdu mon corps. Il y avait des spirales qui me rappelaient des choses que j'avais vues à Chaco Canyon. C'était peut-être de l'ADN. Peut-être que les anciens connaissaient cela ; l'ADN est renvoyé dans un univers comme un voyage spatial. On a besoin de voyager sans son corps. Il est ridicule de penser à des voyages spacieux dans de petits vaisseaux ».

« Il y a ce monde entièrement différent avec architecture et paysage. Je vis là un ou deux êtres. Les entités avaient même un genre. La peau n'était pas couleur chair. Je communiquai avec eux mais il n'y avait pas assez de temps. J'étais très dispersé, excité, agité quand j'arrivai là. Ils voulaient essayer de réduire mon anxiété pour que nous puissions communiquer ».

« Il y avait une sensation initiale de panique. Puis les couleurs les plus belles fusionnèrent dans les êtres. Il y avait beaucoup d'entités. Ils me parlaient, mais ils n'émettaient pas de son. C'était plutôt comme s'ils me bénissaient, les esprits de vie me bénissaient. Ils disaient que la vie est bonne. Au début, j'avais l'impression de traverser une grotte ou un tunnel ou l'espace, vraiment très rapidement. J'avais l'impression d'être une boule dévalant vers n'importe où ».

III. Psilocybine, LSD et di méthyl-tryptamine dans l'histoire et les sociétés

Un regard sur l'histoire et l'utilisation des psychédéliques dans la société occidentale et dans les sociétés traditionnelles permet de rester critique quant à leurs potentielles d'applications thérapeutiques.

A. La psilocybine

Différents témoignages laissent à penser que la consommation de champignons à psilocybine par l'humain remonte à plus de 7000 ans et s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Dans le désert du Sahara, sur les parois des grottes du Tassili (Atlas), le célèbre préhistorien Henri Lhote a découvert entre 1939 et 1940 des fresques post paléolithiques où sont représentées des hommes et des champignons. Elles ont été datées de 7000 à 9000 ans. Ce sont aujourd'hui les plus anciennes preuves d'utilisations rituelles de champignons psychotropes par l'Homme. En Europe, hormis en Sibérie où des pétroglyphes ont été trouvés en rapport avec des pratiques chamaniques utilisant *Amanita muscaria*, c'est dans la partie Espagnole des Pyrénées qu'ont été découvertes plusieurs parois rocheuses préhistoriques, peintes dans des grottes et des abris principalement dans la province de Cuenca. En Amérique centrale, on a retrouvé sur les terres Mayas du Guatemala, des champignons miniatures en pierre vieux de 2200 ans : ce sont les « pierres-champignons ».

Dans le même registre, au Pérou des figurines en argiles Inca avec des motifs de champignons, ainsi qu'au Panama de petits objets en or, témoignent de l'ancienneté de l'utilisation des psilocybes. Des figurines associant des serpents et des champignons suggèrent que l'ingestion des champignons sacrés serait liée au culte de Quetzalcóatl (nom donné à une des principales divinités pan-mésaméricaine). Au Mexique, les champignons sont également étroitement liés au chamanisme et à la religion. Au XVIème siècle, lorsque les Espagnols firent la conquête du Mexique, ils furent scandalisés par les coutumes de vénération des dieux à l'aide de plantes psychotropes telles que le peyotl, l'ololiuqui ou des psilocybes. Les Aztèques sanctifiaient les champignons qui étaient alors nommés téonanacalt, ce qui signifie « chair des Dieux » ou « petites fleurs des dieux ».

L'église mit alors tout en œuvre pour interdire leurs usages et condamner tout écrit y faisant référence. Durant quatre siècles, on ne sut plus rien du culte des champignons, si bien que l'on se mit à douter de leurs utilisations. Ces pratiques ont été redécouvertes via les travaux de deux ethnologues R. Witlander puis J.B. Johnson. Mais il faut attendre les années 1950 pour que le début de la révolution des psychédéliques prenne naissance avec les travaux des fondateurs de l'ethno-mycologie M.R. Gordon Wasson et son épouse V.P. Wasson. Au cours de leurs travaux dans la sierra Mazateca au Mexique, ils ont eu l'opportunité en 1955 de faire la rencontre de la guérisseuse-chamane mazatèque Maria Sabina (1888-

1985) qui les initie aux cérémonies du *velada* aux cours desquelles l'ingestion de psilocybine est parfois accompagnée d'un rituel thérapeutique. Ils deviennent les premiers non indiens à consommer des champignons dans un rituel mazatéque.

Les champignons sont appelés par les Mazatèques nti-si-tho : « nhi » est une marque de respect et de grande affection. Le reste du mot signifie « ce qui surgit ». Par la suite, les Wasson réussissent à réunir une équipe pluridisciplinaire pour des missions dans toute l'Amérique centrale :

- Le Dr Roger Heim, directeur du Muséum National D'Histoire naturelle de Paris qui parvient à reproduire les champignons dans son laboratoire pour les analyser et les décrire.
- Le Dr Guy Stresser Pean, du Musée de l'Homme à Paris, pour les aspects ethnologiques.
- Le Dr Albert Hoffman (chimiste Suisses qui doit sa célébrité à la découverte du LSD), qui isola et synthétisa la psilocybine et la psilocine.
- Le Dr Cerletti (professeur à l'université de Bâle, directeur des laboratoires Sandoz)) et ses collègues qui étudièrent les propriétés pharmacologiques et physiologiques des champignons.
- Le Dr Jean Delay, psychiatre et neurologue, et son équipe de l'hôpital Sainte – Anne à Paris, qui furent les premiers à étudier les effets de la psilocybine sur des sujets normaux et pathologiques.(30)

Tous ces travaux ont permis entre autres la publication d'un ouvrage majeur : « les champignons hallucinogènes du Mexique »(31) (32).

Rapidement les psilocybes rejoignent les produits d'utilisation du mouvement psychédélique des années 1960 déjà commencé avec la sortie du livre « les portes de la perceptions » d'Aldous Huxley en 1954 qui est un rapport d'essais philosophiques sur la consommation de mescaline, substance ayant des effets très similaires à la psilocine. Au cours des années 1960, de nombreux jeunes américains, de tous les milieux, se mettent en quête de Maria Sabina. Rapidement l'enthousiasme de celle-ci pour la curiosité américaine vis-à-vis des traditions Mazatec s'estompe devant le manque de respect des visiteurs envers les buts sacrés des veladas (cérémonie rituelle qui se déroulent pour une occasion spéciale).

La consommation de psilocybe dans la culture occidentale continue encore aujourd'hui mais reste marginale. Les champignons psychédéliques, même si leur usage reste faible en population générale adulte, sont parmi les produits illicites les plus expérimentés après le cannabis chez les moins de 30 ans. En 2014, seules 4,8 % des personnes âgées de 18-64 ans en ont déjà consommé au moins une fois dans leur vie (6,8 % chez les hommes et 2,8 % chez les femmes), mais ce niveau est plus élevé (8,4 %) chez les 26-34 ans, traduisant ainsi un fort phénomène générationnel. La consommation au cours de l'année ne concerne, quant à elle, pas plus de 0,3 % des 18-64 ans. Elle est maximale entre 18 ans et 25 ans (1,6 %)(33). En 2014, parmi les jeunes âgés de 17 ans, 3,8 % déclarent avoir consommé des champignons psychédéliques au moins une fois dans leur vie (2,7 % des filles et 5 % des garçons), situation quasi-stable depuis l'enquête ESCAPAD de 2003(33).

B. Le LSD

En 1938, le chimiste Suisse Albert Hofmann, qui travaille alors pour les laboratoires Sandoz (aujourd'hui Novartis) synthétise pour la première fois le 25^{ème} dérivé de l'acide lysergique dans l'intention d'obtenir un stimulant respiratoire et circulatoire. Il avait déjà effectué des travaux avec la famille des lysergamides à la recherche d'un utero-contracteur et antihémorragique. Cependant la nouvelle substance ne suscite aucun intérêt du monde médical et tombe en désuétude.

Cinq ans plus tard, en 1943, le chimiste revient sur cette substance afin de mettre en évidence d'autres propriétés pharmacologiques. Alors qu'il manipule les produits à mains nues, il commence à ressentir des effets psychédéliques jusqu'alors inconnus. Le lendemain il fait part au Pr.Stoll (chimiste Suisse fondateur du département pharmaceutique des laboratoires Sandoz) et le Pr.Rothlin (chimiste et pharmacologue Suisse) de son expérience qui furent surpris de la puissance du principe actif. Le Pr.Rothlin et deux de ses collaborateurs répétèrent l'expérience, et les recherches animales sur le LSD 25 commencèrent avec le Dr Aurelio Cerletti.

La première expérimentation systématique du LSD sur l'homme a été menée à la clinique psychiatrique de Zurich par le Dr Werner-A.Stoll. Ses résultats furent publiés en 1947 sous le titre « diéthylamide de l'acide lysergique, un phantasticum de l'ergot ». Les laboratoires Sandoz mirent alors le LSD en commercialisation sous la dénomination de Delysid pour 2 applications (figure 5) :

- comme auxiliaire médicamenteux en psychanalyse ou en psychothérapie. Avec 2 modèles de thérapies :
 - *thérapie psycholytique* caractérisée par l'administration de doses moyennes sur plusieurs jours espacées par un intervalle de temps donné. Les expériences sous LSD sont reprises par la suite en discussion collectives ou par des moyens d'expressions thérapeutiques (art).
 - *thérapie psychédélique* qui consiste à donner une dose unique et forte de LSD afin de déclencher une expérience mystico-religieuse. Elle sert de départ pour une restructuration et un rétablissement de la personnalité du patient.
- dans la recherche expérimentale dans la psychose.

Delysid (LSD 25)

Tartrate de diéthylamide de l'acide lysergique

Dragées à 25 µg.

Ampoules à 1 cc = 100 µg par voie orale.

Les solutions en ampoules peuvent aussi être administrées par voie S.C. ou I.V. L'effet est le même que par voie orale, avec un temps de latence légèrement diminué.

Propriétés

À très petites doses (0,5 à 2 µg par kilo de poids), le Delysid trouble passagèrement les affects, produisant des hallucinations, des phénomènes de dépersonnalisation, une prise de conscience d'événements refoulés et des symptômes neuro-végétatifs légers. L'effet commence 30 à 90 minutes après la prise. Cet état dure généralement 5 à 12 heures, mais on peut observer la persistance de certains effets comme le trouble des affects pendant quelques jours.

Mode d'emploi

Pour la prise par voie orale, diluer le contenu de l'ampoule de Delysid dans de l'eau distillée à 1 % d'acide tartrique ou dans de l'eau plate sans chlore.

La solution en ampoule provoque une résorption sensiblement plus rapide et plus sûre que les dragées.

Les ampoules non ouvertes, tenues à l'abri de la lumière et au frais n'ont pas de date limite d'utilisation. Des ampoules cassées ou des solutions déjà diluées gardent leurs propriétés 1 à 2 jours si elles sont conservées dans des réfrigérateurs.

Indications, posologie

a) Pour la détente psychique en thérapie psychanalytique, en particulier dans les névroses d'angoisse ou obsessionnelles:

Dose initiale: 25 µg (1/4 ampoule ou 1 dragée); suivant les besoins, augmenter la dose de 25 µg à chaque fois jusqu'à obtention de la dose active, qui se situe en moyenne, selon les patients, entre 50 et 200 µg. Les traitements au Delysid sont à renouveler toutes les semaines environ.

b) Recherches expérimentales sur la nature des psychoses: le Delysid permet au médecin qui se livre à une auto-expérimentation d'entrevoir le monde des idées de la maladie mentale et donc d'étudier la pathogenèse par des psychoses-types, de courte durée chez le sujet d'expérience normal.

Pour des gens au psychisme sain, généralement une dose de 25 à 75 µg suffit (en moyenne, 1 µg par kilo de poids). Certains psychotiques ou alcooliques chroniques ne réagissent qu'à des doses supérieures (2 à 4 µg par kilo de poids).

Précautions d'emploi

Des états psychiques anormaux peuvent être aggravés par le Delysid. Il ne faut donc utiliser ce médicament qu'avec une vigilance particulière chez des sujets prédisposés à la psychose ou à tendance suicidaire. La labilité psychique induite par le Delysid et la tendance aux actes impulsifs peuvent perdurer quelques jours dans des cas exceptionnels.

C'est pourquoi, à chaque fois que l'on administrera du Delysid, on observera une surveillance médicale stricte et sans relâche, pendant toute la durée du traitement.

Antidote

En injectant 50 mg de chlorpromazine en I.M., on écartera rapidement les états d'ivresse induits par le Delysid.

Littérature à disposition sur demande.

SANDOZ A. G. BASEL (Suisse)

Figure 5 notice d'utilisation du Delysid
par les laboratoires Sandoz

Après plus de 10 années de recherches scientifiques et d'applications médicales le phénomène psychédélique prend une ampleur incontrôlable. Les auto expérimentateurs, initialement les artistes et les

littéraires, créèrent un mouvement de mode qui diffusa dans le début des années soixante dans toutes les couches de la société. Le mouvement de contre-culture matérialiste est accéléré par l'utilisation des psychédéliques. L'évolution du statut du LSD comme moyen thérapeutique à celui de stupéfiant fut particulièrement favorisée par les activités du Dr Timothy Leary et de son collègue d'alors à la Harvard University de Cambridge (Massachusetts), cofondateur du mouvement hippie(15). Le mésusage de masse du LSD et les nombreuses mises en dangers liées à des mauvaises expériences qui en découlèrent aboutirent à l'interdiction de la commercialisation et d'utilisation du LSD en 1966.

C. La DMT et l'ayahuasca

Dans le nord-ouest de l'Amérique du Sud, il existe un psychotrope « magique » dont les Indiens pensent qu'il libère l'âme du corps afin qu'elle puisse errer librement et regagner son enveloppe charnelle lorsqu'elle en a envie. L'âme ainsi libérée conduit son possesseur loin du quotidien dans un royaume merveilleux qu'il considère comme la véritable réalité. L'homme peut alors « communiquer avec ses ancêtres ». Le nom *quechua* de cette boisson enivrante, ayahuasca, « liane de l'âme », illustre sa capacité de libérer l'esprit. Les plantes grimpantes qui composent ce breuvage sont, aux yeux des Indiens, de véritables plantes des dieux puisqu'elles contiennent une substance qui « procure des forces surnaturelles ».

L'utilisation de l'ayahuasca remonte à plus de 5 000 ans, comme le suggère la découverte de Plutarco Naranjo de vases cérémoniels en pierre contenant de l'ayahuasca en Équateur vieux de 3 000 ans.

L'ayahuasca possède plusieurs noms vernaculaires : caapi, dapa, mihi, kahi, natema, pindé, ou yajé. Ce breuvage qui sert à la fois à la divination, à la sorcellerie et à la thérapeutique, est profondément enraciné dans la mythologie et la philosophie indigènes. Il fait partie de la vie indienne depuis toujours. Deux espèces apparentées du genre *Banisteriopsis* constituent la base de la préparation : *B. caapi* et *B. inebrians*. Ces plantes sont de grosses lianes de la famille des malpighiacées qui contiennent des bêta-carbolines inhibitrices de mono amine oxydase : l'harmine, l'harmaline et la tétrahydroharmine. On ajoute souvent à la préparation de base des plantes de familles totalement différentes pour en modifier les effets. Les additifs les plus courants sont des feuilles de *D. cabrerana* et de rubiacées telles que *Psychotria carthaginensis* ou *P. viridis*. Ceux-ci contiennent une forte proportion de DMT.

Lors d'une prise orale, les tryptamines (DMT) contenues dans ces dernières sont inactives si elles ne sont pas accompagnées d'inhibiteur de monoamine oxydase. L'harmine et ses dérivés sont de tels inhibiteurs. Grâce à ces additifs, la durée et l'éclat des visions sont grandement accrus. La boisson sans mélange donne généralement des visions bleues, pourpres ou grises alors que si on ajoute des tryptamines, elles deviennent rouges et jaune vifs.

Les Indigènes utilisent souvent des noms particuliers pour désigner différentes sortes d'ayahuasca, alors que le botaniste trouve souvent la même plante lors de vérifications. Il est généralement difficile de comprendre le système de classification aborigène. Le nom donné dépend pour certaines variétés du stade de développement, pour d'autres de différentes parties de la liane. Selon les Indiens, les différentes variétés ne produisent pas les mêmes effets et il est fort possible que leurs compositions chimiques soient différentes.

Ce psychotrope peut servir aux chamans à diagnostiquer des maladies, à éloigner des désastres imminents, à deviner les desseins des ennemis ou à prédire l'avenir. Mais elle n'est pas seulement un outil chamanique : l'ayahuasca remplit la vie des indigènes qui en consomment des quantités rarement atteintes pour d'autres psychédéliques. Tous les usagers, qu'ils soient chamans ou non, voient des dieux, les premiers êtres humains, les animaux originels, et « ils comprennent la place qu'ils occupent dans la société humaine dans laquelle ils sont nés »(21).

En France son utilisation est interdite depuis le 20 avril 2005 (modifiant l'arrêté du 22 février 1990), comme dans la plupart des pays occidentaux. Pourtant les États Unis ont autorisé son utilisation religieuse auprès de L'UDV, église synchrétique brésilienne, au nom de la protection de la liberté religieuse(2). Un article du *Los Angeles Times* du 19 juin 2008 explique comment des chamans ambulants parcourent les États-Unis pour organiser des séances collectives avec cette plante.

Actuellement, l'attrait des cérémonies à l'ayahuasca au Pérou entraîne un mouvement d'attraction de la part de certaines personnes de la société occidentale en quête de réponse existentielle ou de thérapeutiques. Des centres de plus en plus nombreux proposent des « cures » à l'ayahuasca. Du fait de la faible réglementation, les dérives font également suite, et ce qui est traditionnellement surveillé par des chamans habitués, le devient de moins en moins(34).

La recherche sur la DMT, principal psychotrope de l'ayahuasca, a permis un renouveau sur l'étude des psychédéliques. De 1990 à 1995, le Dr. R. Strassman, psychiatre américain, après avoir lutté pendant des années pour avoir les autorisations nécessaires, a mené la plus grande recherche réalisée sur la DMT et des dizaines de volontaires sains(22). Les résultats, si intéressants, ont permis un renouveau des études sur les psychédéliques. Son usage récréatif en occident reste très rare, limité à quelques consommateurs pendant les raves party ou à des artistes en quête de développer leurs talents artistiques. La DMT est source d'inspiration pour de nombreux artistes du courant psychédélique.

1. A propos de l'utilisation traditionnelle de la DMT, entretien avec Sébastien BAUD, anthropologue de l'université de Neuchâtel.

Pour nous aider à répondre à l'objectif de ce travail, il nous est paru utile de comprendre dans quels buts certaines sociétés traditionnelles utilisent l'ayahuasca. Pour cela nous avons envoyé par courriel un questionnaire à l'ethnologue Sébastien BAUD(35) de l'université de Neuchâtel. Il nous a répondu le 4 janvier 2018.

A propos des sociétés traditionnelles utilisant l'ayahuasca et la psilocybine :

Le mieux, en premier lieu, est de définir les termes utilisés, ici un terme véhiculaire (ayahuasca) d'abord présent en Amérique du Sud – il en existe d'autres : yagé et caapi –, construit en quechua (avec des traductions nombreuses), désignant une liane (Banisteriopsis caapi) et un breuvage dans lequel elle entre seule ou en association avec d'autres plantes. La liane contient des alcaloïdes appelés bêta-carbolines. Le mélange contient, dans sa formulation la plus commune, des bêta-carbolines donc et des dérivés de la tryptamine comme la DMT.

Le second terme – si vous parlez de la mescaline et non de la psilocybine (non présente en Amérique du Sud, présente au Mexique et en Europe) –, désigne un alcaloïde que l'on trouve en Amérique du Sud dans un cactus, communément appelé san pedro (de l'espagnol) et plus récemment (hu)achuma (Echinopsis pachanoi), du quechua wachu, « colonne » ou achhu-, « se déplacer » ou encore ch'uma-, « égoutter, dégorger », on ne sait pas.

Parmi les plantes qui produisent des composés dérivés de la tryptamine, susceptibles de provoquer des hallucinations ou des visions selon les manières de voir, il y a Anadenanthera peregrina, communément appelé yopo, un tabac à priser préparé à partir des graines réduites en poudre / Psychotria viridis, chacruna (du quechua chaqru-, « mélanger ») / Diplopterys cabrerana, une liane appelée chagropanga (en quechua, chaqru- et panga, « feuille ») ou oco-yajé (le « yajé de eau » dans les langues tukano).

Je ne parlerai donc dans ce qui suit que de l'ayahuasca, les sociétés avec lesquelles je travaille n'utilisant pas les champignons à psilocybine.

1/ Dans quel but les utilisent-elles ?

Les buts sont nombreux, différents selon les sociétés. Accéder au monde des ancêtres ou favoriser la venue de ceux-ci dans le monde des vivants ; interagir avec les non humains de leur environnement (plantes, animaux, esprits) dans les pratiques agricoles, de chasse, de guerre et de soins – pratiques prophylactiques et thérapeutiques ; voir son futur et/ou au-delà de l'espace (l'état de santé d'un parent éloigné par ex) ;

construire la personne, par l'acquisition par exemple d'un principe spirituel (rite de passage par ex) ; simplement pour passer du bon temps ; etc.

Différent également selon celui qui utilise ces plantes : le chamane ou tout autre spécialiste (thérapeute, gestion de de l'aléatoire, etc.) ; tout un chacun. Pour le chamane par exemple, elles lui permettent de poser le diagnostic, c'est-à-dire d'identifier les causes – notamment les ruptures d'interdits – de toutes les formes de désordres qui peuvent affecter l'ordre du monde, au niveau sociologique, écologique, physiologique, etc. Puis, de « réparer » le non-respect d'un interdit, de « lever » la malchance qui frappe parfois un chasseur, etc.

2/ S'il y a un but thérapeutique, pour quel type(s) de pathologie(s) ?

Encore une fois, cela dépend des sociétés. Bien souvent, en lien avec des maladies causées par un sorcier ou un esprit... communément, l'ethnologie distingue une double étiologie locale : la maladie est occasionnée par la perte d'une âme ou de l'âme ; la maladie est causée par la projection d'un corps étranger dans le corps de la personne... Dans les deux cas, il s'agit d'un dysfonctionnement du corps qui n'entraîne pas seulement la « maladie » de ce corps particulier mais celle d'un tout. Il faut donc traiter le mal (plutôt que la maladie) comme résultant d'une altération, dont les causes peuvent être multiples, du lien qui attache et rend interdépendantes toutes les composantes du monde. Dans cette logique, tous les êtres vivants sont dans un rapport d'interrelation et d'interdépendance, et toute atteinte portée à l'une des parties affecte nécessairement l'ensemble... à y regarder, on est proche de la définition de la dépression.

Pour résumer, ces substances et leurs usages participent de la préservation d'équilibres fragiles constamment menacés :

. Équilibre des relations que les êtres humains, individuellement et collectivement, entretiennent avec leurs environnements non-humains, visibles et invisibles ;

. Équilibre des relations que les êtres humains entretiennent les uns avec les autres, au sein de chaque communauté et entre les communautés ;

. Équilibre de l'individu.

Ce pourrait-il que l'ayahuasca et la psilocybine soient utilisés pour des pathologies mentales, notamment la dépression ?

Si la dépression appartient à la nosographie occidentale, l'appréhension du couple santé-maladie, c'est-à-dire de la personne, au sein des sociétés où nous trouvons des psychotropes, telle que je viens de la définir, permet de répondre par l'affirmative à votre question.

3/ Il a-t-il un risque dans leurs utilisations cérémoniales ?

Non, mais deux conditions sont essentielles. Un praticien abouti, c'est-à-dire qui a mené à son terme sa formation. Et, une société qui ne subit pas, avec violence, des changements culturels importants – dont le mode d'être, de penser et d'agir n'est pas déstructuré.

A propos des centres utilisant l'ayahuasca et la psilocybine pour les occidentaux :

4/ quel type de personnes y vont ? dans quel but ?

Il y a deux réponses à cette question, la première va catégoriser les personnes.

Les quêteurs mystiques : certains Occidentaux sont à la recherche d'un maître, sorte de translation de la projection du guru indien ou tibétain sur le chamane, pour atteindre à l'éveil spirituel... fait souvent suite au vécu d'une profonde crise existentielle et à une remise en question de soi, de sa vie... Entraîne un départ vers un ailleurs, une altérité forte.

Les malades : ces personnes ont recours aux chamanes et à des pratiques envisagées comme traditionnelles, souvent en dernier ressort, après avoir essayé plusieurs traitements en médecine allopathique ou psychothérapies classiques.

Les voyageurs, ceux qui parcourent le monde en quête de savoirs, par goût, par curiosité intellectuelle et émotionnelle, etc., ou encore les nomades, ceux qui s'installeront pour un temps plus ou moins long et vendront leurs bras ou leur artisanat, leur art... Le psychotrope est ingéré « comme » un plat local, une coutume locale...

Les thérapeutes, quels qu'ils soient, qui souhaitent compléter leur formation auprès de « confrères d'autres écoles » ... afin de s'ouvrir à une autre façon de voir et de pratiquer.

Les frontières entre ces quatre catégories de personnes sont perméables puisqu'un individu peut appartenir à plusieurs d'entre elles de manière concomitante ou successive.

La seconde, tout aussi issue des investigations ethnographiques, indique que les personnes qui participent à des « rituels ayahuasca » n'ont à aucun moment le sentiment de prendre une drogue lorsqu'ils boivent le breuvage... plutôt celui d'interagir avec un non humain, une entité issue de la forêt – la Plante... que le rituel se tienne en pleine forêt, en milieu (péri)urbain ou dans les Andes, à quelques battements d'ailes de l'Amazonie – il n'y a pas de contradiction. Elle montre aussi que les Occidentaux appréhendent leur participation aux rituels comme une expérience spirituelle, une expérience qui, si elle définit avec difficulté, est habituellement considérée :

...ou comme une expérience intérieure – on voyage à la rencontre d'un autre de soi – un soi enfant, son esprit ou sa conscience supérieure ;

...ou comme une expérience transcendante, au sens d'une rencontre avec un autre que soi, le végétal, la nature, le tout ou encore un esprit – la mère de l'ayahuasca ou la Vierge Marie par ex...

D'ailleurs c'est là la motivation première de l'investissement des Occidentaux dans les activités dites aussi néochamaniques. S'attacher un protecteur personnel, pour protéger la fragilité et l'incomplétude d'un corps à construire, non pas un corps simplement biologique, mais un corps pensé comme système singulier d'affects qui n'existe que dans la relation à soi et à l'autre, humain & non humain... Donc oui, dans cette logique, ces psychotropes favorisent le traitement des dépressions.

5/ Pensez-vous que cela présente des risques ? lesquels ?

Si tout est fait dans les règles (lesquelles sont à définir), il n'y a pas de risque. Sinon, le risque principal est dû à l'attrait, à cette mode du « tourisme chamanique » : l'argent attire un tas de charlatans, une précipitation des gestes et des pratiques, des breuvages toxiques (addition de plantes dangereuses) ... c'est-à-dire un « faire n'importe quoi ».

*Par exemple, pour palier une éventuelle absence d'effets chez l'Occidental qui a payé fort cher pour boire ce breuvage amer et émétique qu'est l'ayahuasca, laxatif chez certains, celles et ceux qu'on appelle trop rapidement à mon sens « chamane » n'hésitent pas à ajouter à la préparation d'autres plantes, comme des Solanaceae, *Nicotiana tabacum* & *Brugmansia suaveolens*, cette proche parente des daturas étant réputée puissante et au maniement délicat. A raison.*

D. Quel bilan tirer en regard de l'histoire des psychédéliques ?

Lorsque qu'une société rencontre un psychédélique, on observe :

- une fascination immédiate ou un rejet brutal. Une absence d'indifférence.
- une utilisation dans un but religieux et/ou créatif et/ou thérapeutique et/ou récréatif.
- leurs utilisations malgré les mises en garde de la société (mises en garde spirituelles et /ou légales et /ou médicales).
- une revendication des aspects positifs de leurs propriétés par certains de leurs consommateurs.

E. Législation et consommation actuelle

1. Législation

Le terme de « drogue » manquant de précision a été abandonné pour le terme de « stupéfiant ». Depuis 1961, est un stupéfiant un produit étant inscrit sur le tableau de classification des stupéfiants. Les stupéfiants sont soumis à une réglementation particulière. La légalité des psychotropes ne se fait donc pas uniquement sur des aspects sanitaires mais également sur des aspects sociétaux, politique et financier. Plus particulièrement en ce qui concerne des psychédéliques.

En 1968 la FDA (Food And Drug Administration) interdisait toute recherche humaine avec les psychédéliques, et en 1970 le Controlled Substances Act finissait de prohiber toute forme de consommation des psychédéliques. Une législation identique se répandit dans le monde occidental, principalement par le biais de l'ONU. A noter que l'interdiction d'utilisation des psychédéliques est le fruit d'une utilisation récréative massive par un milieu prônant la contre-culture de la société de consommation, et non pour un manque d'efficacité thérapeutique de ces produits ou pour des effets indésirables dangereux lors de leurs utilisations médicales.

A l'époque les travaux sur les effets thérapeutiques en cours étaient même prometteurs. En 1992, la FDA permit la reprise de la recherche sur les psychédéliques avec des sujets humains. Il faut mettre en avant le rôle important du Dr Rick Strassman qui a obtenu, après un parcours labyrinthique avec la FDA, l'autorisation d'étudier la DMT chez l'être humain(2).

En 2018, suite aux renouveaux des publications médicales sur la psilocybine, la FDA lui a accordé le statut de « breakthrough therapy » (thérapie révolutionnaire) et permet de nouveau la recherche à ce sujet pour les patients souffrants de dépression résistante(36). Le laboratoire Compass Pathways est très impliqué dans le renouveau des thérapies psychédéliques(37).

2. Quelles consommations pour les psychédéliques en France ?

Les enquêtes permettent de cerner différents profils de consommateurs que l'on peut schématiquement présenter :

- des usagers bien insérés socialement, plus âgés que les usagers habituels de psychotropes, consommant dans un cadre privé et connaisseurs des substances hallucinogènes naturelles, utilisées dans le cadre de démarches mystiques.
- les usagers de l'espace festif techno alternatif: ce sont de jeunes adultes (18-30 ans), souvent marginaux, issus de la culture alternative techno et qui recherchent la radicalité des effets ou encore des usagers plus jeunes, relativement insérés, qui fréquentent cet espace et expérimentent, en contexte festif, toute substance disponible.
- une population essentiellement masculine, plutôt jeune (moins de 25 ans), en situation de grande précarité, engagée dans une poly consommation abusive.
- enfin, un ensemble constitué de jeunes en errance, garçons et filles, que l'on retrouve dans les centres urbains, mais qui fréquentent également l'espace festif en quête d'affiliation alternative(33).

IV. La dépression et le fonctionnement cérébral

Nous avons choisi d'aborder la dépression sous l'angle de l'imagerie cérébrale car c'est le modèle qui a été le plus décrit dans les études sur les psychédéliques. C'est une méthode peu invasive et elle permet une comparaison avec les autres traitements de la dépression. Cependant, comme tout modèle, il présente des limites du fait d'un manque d'images dans la banque de données et de la difficulté d'interpréter les résultats.

A l'état actuel, l'imagerie cérébrale en psychiatrie ne permet pas de fournir un diagnostic ou de suivre l'évolution d'une pathologie.

A. Le réseau mode par défaut

Le réseau mode par défaut (MPD) est un réseau de régions cérébrales qui présentent une activité métabolique et un flux sanguin de repos élevé, mais qui se désactivent pendant la cognition(38). Les principaux nœuds du mode par défaut sont fonctionnellement connectés. Cette connectivité se développe à travers l'ontogenèse(38). Le MPD serait impliqué dans le traitement de l'information auto référentiels, le souvenir autobiographique, la réflexion mentale et la théorie de l'esprit(38). Une autre caractéristique du MPD est la relation inverse de son activité neuronale avec celle d'un autre réseau : le réseau de tâche positive (RTP)(figure 6)(38).

Le MDP comprend : le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur, le lobule pariétal inférieur, les cortex temporaux latéral et inférieur et les lobes temporaux médians. Les analyses de connectivité fonctionnelle de repos ont montré que les principaux nœuds du MPD sont fortement interconnectés et que cette connectivité évolue(38). Par exemple la connectivité fonctionnelle du MPD est relativement faible chez les personnes âgées, les patients souffrants de trouble déficitaire de l'attention et du trouble du contrôle des impulsions(38). La connectivité du cortex cingulaire au cortex postérieur médial pré frontal est entièrement absente chez le nourrisson. Cela suggère que le MPD se développe à travers l'ontogenèse, d'une manière qui est en parallèle à l'émergence des fonctions du Moi(38). Malgré notre connaissance de ces choses, on comprend mal pourquoi le MPD consomme une grande partie de l'énergie du corps(39). Le MDP est le support de l'introspection alors que le RTP est le support de l'attention focalisée sur l'extérieur de soi.

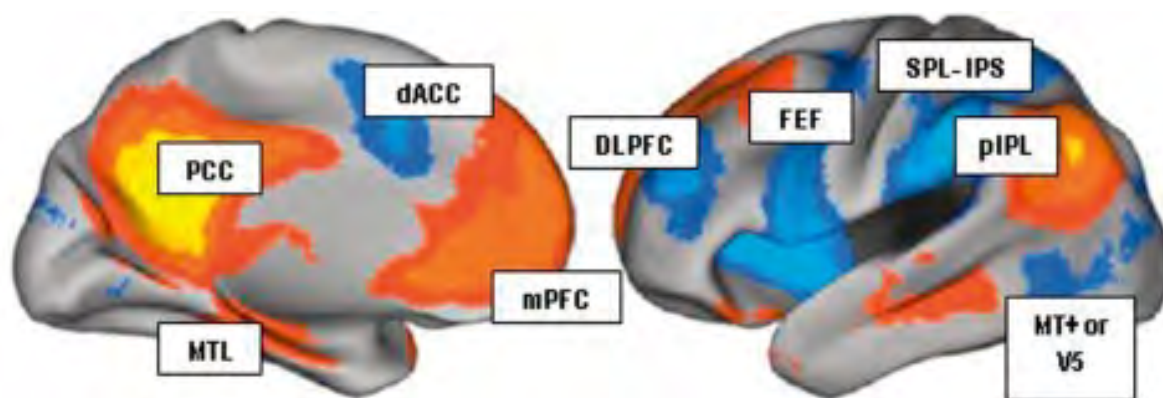


Figure 6 le réseau mode par défaut et le réseau de tâche positive

Connectivité fonctionnelle de repos du cerveau.

Les corrélations positives en jaune/orange correspondent au mode par défaut.

PCC ; cortex cingulaire postérieur

pIPL : lobe pariétal postéro-inferieur

mPFC : cortex pré frontal médial

MTL : lobe temporo-médial

Les corrélations négatives en bleu correspondent au réseau de tâche positive.

SPL-IPS : lobe pariétal supérieur- sillon inter pariétal

MT+ : région temporal médial sensible au mouvement

FEF : champs oculaires frontaux

dACC : région dorsal du cortex cingulaire antérieur

DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral (incluant le cortex pré-moteur)(38)

B. La dépression et le réseau mode par défaut

On observe chez les patients atteints de trouble de l'humeur dépressif des hypo et hyper activations des zones du néocortex et des régions sous corticales, ainsi qu'une hypoactivité du cortex cingulaire antérieur (40). Les patients atteints de trouble dépressif majeur, présente des niveaux de ruminations dépressives et remémoration autobiographie générale plus élevé que les sujets sains(41). Ces symptômes sont en liens avec des modifications de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD: L'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire sont en lien avec l'augmentation de la rumination anxieuse. La diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire postérieur et le gyrus angulaire est en lien avec l'augmentation de la remémoration autobiographique (figure 7).

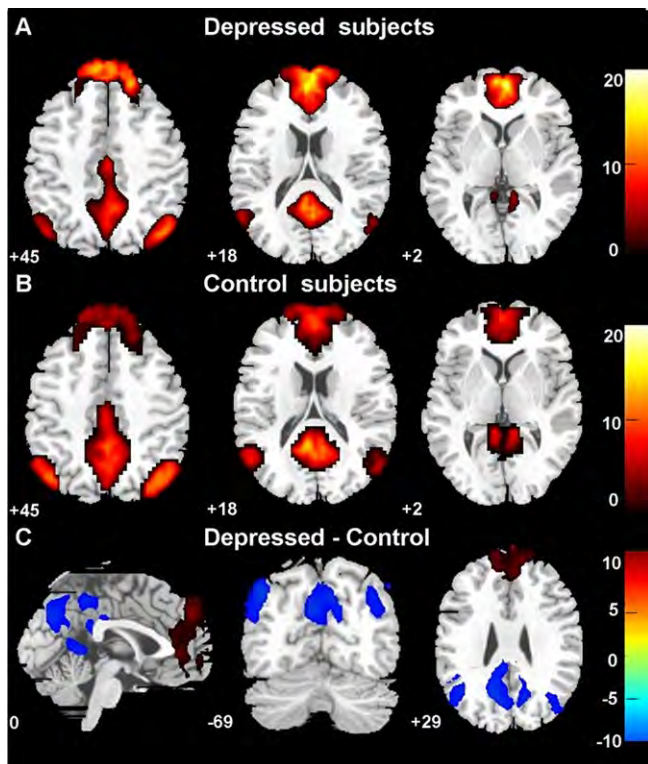


Figure 7 la connectivité fonctionnelle dans le réseau mode par défaut chez des sujets déprimés

Coupes axiales représentant la connectivité fonctionnelle dans le réseau mode par défaut chez les sujets déprimés (A) et chez les sujets témoins sains (B).

Les patients atteints de trouble dépressif majeur ont montré une connectivité fonctionnelle considérablement accrue dans le cortex préfrontal médial et la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur (marqué en rouge), mais une diminution significative de la connectivité fonctionnelle dans le cortex cingulaire postérieur et gyrus angulaire (marqué en bleu) par rapport aux sujets témoins en bonne santé (C)(41).

Cette discordance de la cohérence du réseau MPD n'est pas présente chez les patients s'améliorant cliniquement avec des ECT(42).

V. Les effets thérapeutiques de la psilocybine, du LSD et de la DMT dans la dépression : une revue de la littérature.

A. Matériels et méthodes

1. Recherche systématique

Les études potentiellement éligibles ont été identifiées dans la base de données PubMed, et ce, à partir de la première année de leurs disponibilités en ligne jusqu'en août 2018. Nous avons également parcouru les bibliographies des articles inclus et les revues pertinentes pour trouver d'autres références.

2. Critères d'éligibilités

Les articles pouvant faire l'objet de notre recherche étaient les études de pharmacodynamies cliniques, d'imageries cérébrales, les essais thérapeutiques, les revues systématiques et les études observationnelles sur l'utilisation de psilocybine, de LSD et de DMT (dans son utilisation pure ou sous forme d'ayahuasca).

Toutes les publications en anglais ou en français étaient éligibles pour notre recherche.

3. Collection des données

Nous avons utilisé pour mots clefs dans le moteur de recherche PubMed « psychedelics OR psilocybin OR LSD OR DMT OR ayahuasca » et « depression ». Nous avons fait une recherche large mais non exhaustive.

B. Résultats

1. Psilocybine

a) Résultats des études de pharmacodynamies cliniques

Après administration de psilocybine, ont été observés chez l'homme :

- une augmentation des états d'humeurs positifs
- une diminution des expressions faciales négatives
- une diminution du temps de réponse comportementale face à des stimuli positifs comparativement à des stimuli neutres ou négatifs
- une diminution de l'attention face aux stimuli neutres ou négatives, et une augmentation face aux stimuli positifs(43)

La psilocybine entraîne une humeur positive et une atténuation des reconnaissances faciales négatives. Les comportements orientés vers le positif sont augmentés. Elle facilite les séquences émotionnelles positives et inhibe les négatives(43). Elle entraîne une diminution des fonctions cognitives et du traitement temporel de l'information(44) et une diminution du sentiment d'exclusion sociale(45). La diminution du traitement temporel de l'information pourrait expliquer les phénomènes subjectifs de ralentissement du cours du temps, de dépersonnalisations et de déréalisations.

La psilocybine améliore la remémoration de souvenirs autobiographiques, d'où la possibilité d'implication en psychothérapie comme outil facilitant le rappel des souvenirs marquants ou d'inverser les distorsions cognitives négatives(46). Cette possibilité thérapeutique est soutenue par le fait que la psilocybine augmente l'association sémantique indirecte(47). Les 10 paramètres subjectifs les plus augmentés sous psilocybine sont répertoriés sur la figure 8.

Top 10 rated items

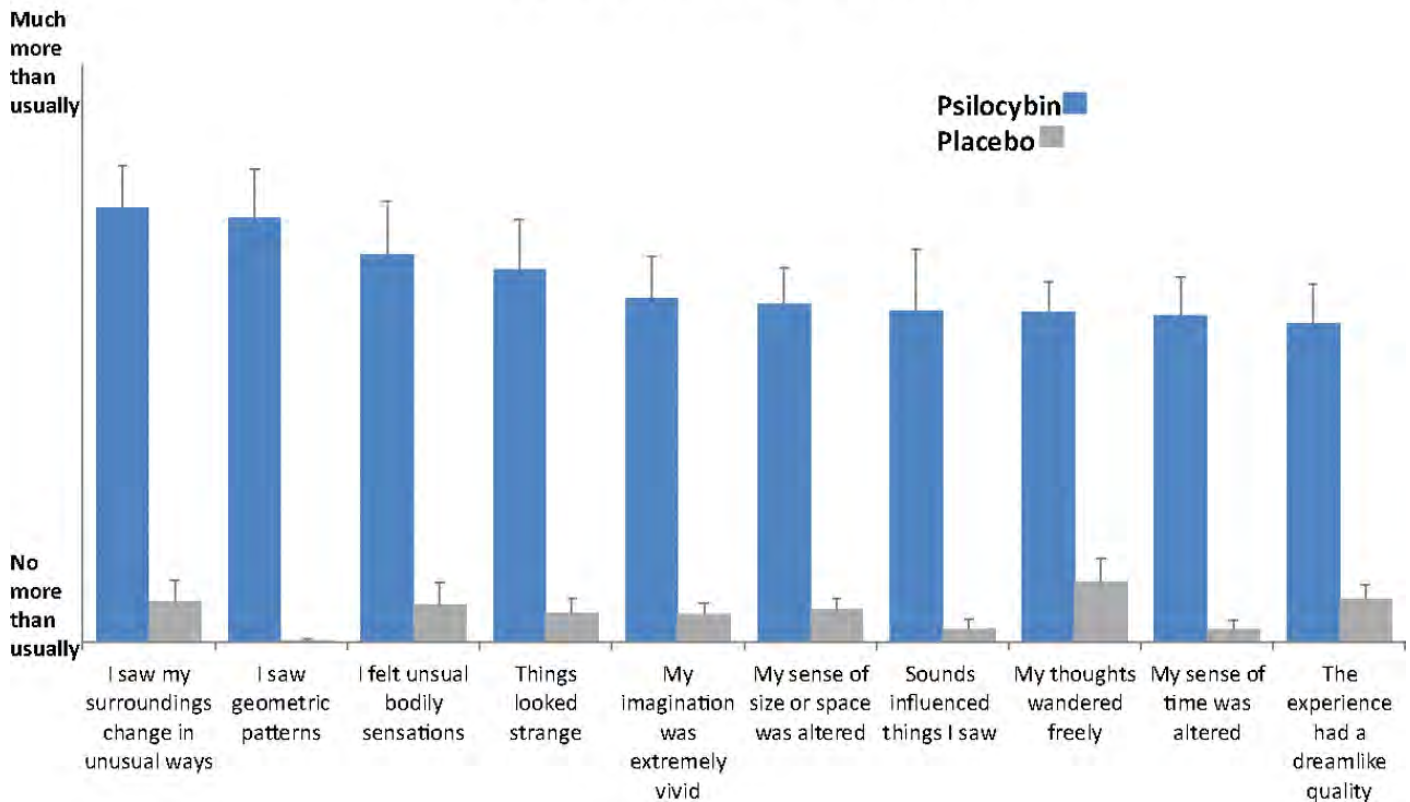


Figure 8 échelles d'évaluations subjectives sous psilocybine

Évaluations subjectives. Les évaluations ont été attribuées peu après les scanner cérébraux.

Les sujets ont été informés que « pas plus que d'habitude » se réfère à la conscience éveillée sans psilocybine(48).

Également, après la prise de psilocybine chez des patients dépressifs, on observe une reconnaissance des émotion faciales plus rapide que dans le groupe contrôle. Ses résultats sont en corrélations avec la diminution de l'anhédonie(49).

b) Résultats des études d'imageries cérébrales

Avec la psilocybine, on observe une corrélation entre la dissolution de l'ego (perte des mécanismes de défenses et de la personnalité du sujet) et la diminution de la connectivité fonctionnelle entre le lobe temporal médial et les régions corticales hautes. La dissolution de l'ego a été associé à une diminution de la communication inter-hémisphérique. L'intégrité du système de saillance diminue (système de sélection de stimuli digne d'attention)(50). La réponse de l'amygdale à un stimuli négatif ou neutre est plus longue sous psilocybine et il y a un lien entre l'atténuation de la réactivité de l'amygdale droite a un stimuli et l'augmentation de l'humeur positive induite par la psilocybine(51).

Soit le modèle bidirectionnel suivant :

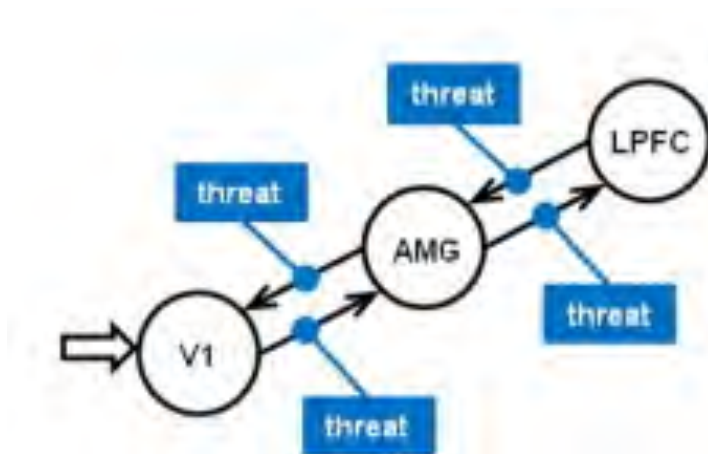


Figure 9 modèle bidirectionnel du flux d'informations menaçantes entre le cortex visuel primaire et le cortex latéral pré frontal en passant par l'amygdale

V1= cortex visuel primaire

AMG=amygdale

LPFC=cortex latéral pré frontal

Threat= menace

Avec une prise de psilocybine, on observe une diminution des stimulations menaçantes de l'amygdale vers le cortex visuel primaire (figure 9) (52). Après 2 sessions de prise de psilocybine avec une psychothérapie de soutien, on observe, contrairement à l'action des IRS (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine), une augmentation de la réponse amygdalienne face à des visages craintifs ou heureux, en lien avec l'amélioration thymique(53).

Lors de sa prise, la psilocybine diminue la perfusion cérébrale et l'oxygénation du sang dans le thalamus, le cortex cingulaire antérieur et postérieur. Elle entraîne aussi une diminution de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur et dans le cortex préfrontal médial (figure10). Le couplage fonctionnel entre les cingulum antérieur et postérieur a également diminué après l'administration de psilocybine. De plus, chez les participants, le degré de réduction du débit sanguin cérébral était en corrélation avec l'intensité des effets psychologiques(48).

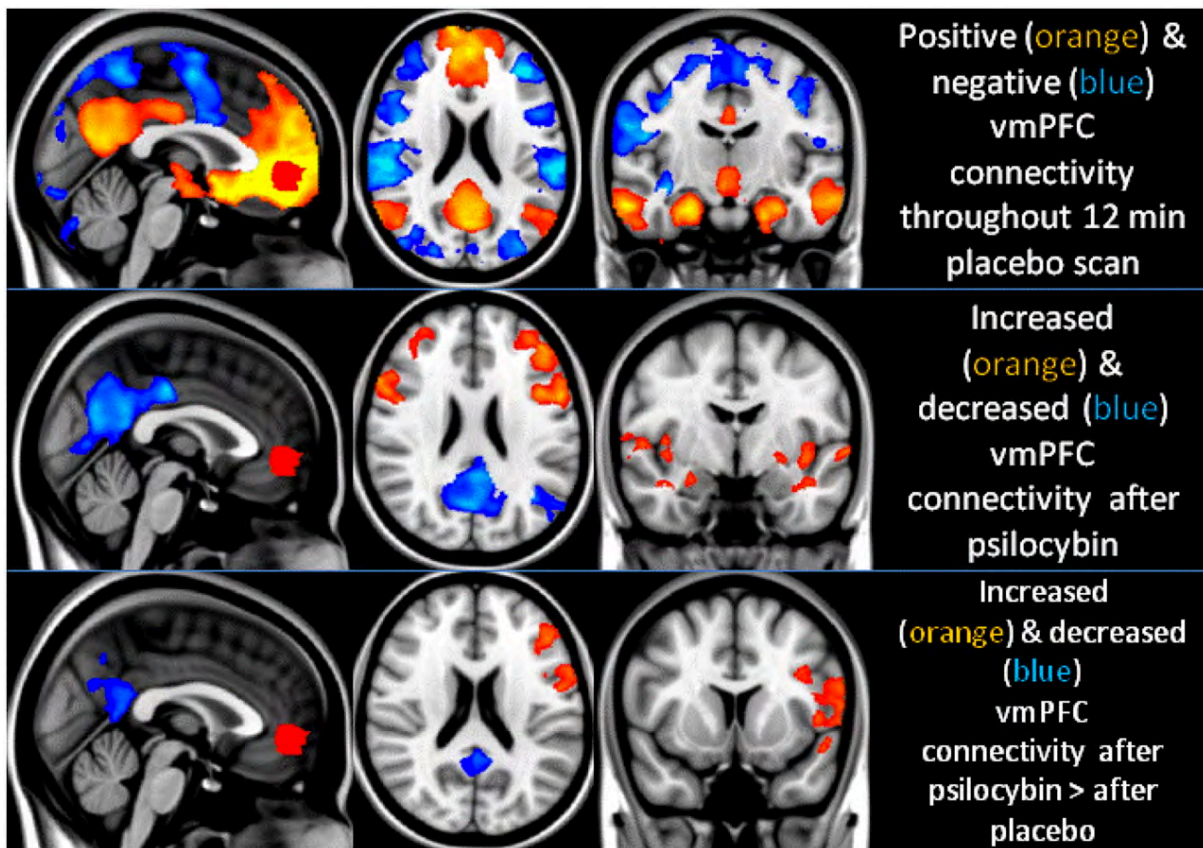


Figure 10 modifications induites par la psilocybine dans la connectivité fonctionnelle du cortex pré frontal ventro-médial chez des sujets sains

En rouge/orange : augmentation de la connectivité fonctionnelle au cortex pré frontal ventro-médial vm PFC

En bleu : diminution de la connectivité fonctionnelle au cortex pré frontal ventro-médial

En haut : après administration de placebo

Au milieu : après administration de psilocybine

En bas : comparaison entre la psilocybine et le placebo

Remarque : les interactions importantes dans le cortex cingulaire postérieur et de la région pariétale gauche suggèrent que le couplage positif (sous placebo) a diminué de manière significative. Cette constatation ne doit pas nécessairement être interprétée comme un couplage négatif, mais simplement comme une diminution significative du couplage positif(48).

La psilocybine entraîne à 15 ou 20mg, une augmentation globale du métabolisme cérébral du glucose(54), ainsi qu'une augmentation globale de la connectivité fonctionnelle du cerveau, au détriment de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD(55). La connectivité fonctionnelle entre le MPD et le RTP est augmentée sous psilocybine, ce qui peut se traduire cliniquement par une altération de la reconnaissance du soi et du non soi(56).

À distance de la prise de psilocybine, chez les patients dépressifs répondeurs aux traitements, on observe une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD entre le cortex frontal ventro-médial et le cortex pariétal inféro-latéral. Également dans le MPD, est observée une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les parahippocampes et le cortex pré frontal(55).

La psilocybine diminue la densité des oscillations neuronales à 1,5-20 Hz dans un réseau neuronal comprenant le cortex cingulaire antérieur et postérieur, et les régions parahippocampiques. Les expériences spirituelles se retrouvent avec des fréquences entre 1,5 et 4Hz (Delta) dans les régions du cortex retro-spinal, parahippocampiques et l'aire latérale orbito-frontale(57).

c) Résultats des essais thérapeutiques

Un essai clinique thérapeutique de la psilocybine dans la dépression va dans le sens de résultats prometteurs. Ainsi, 12 patients avec un trouble de l'humeur unipolaire d'intensité moyenne à sévère résistants aux traitements reçoivent 2 doses orales de psilocybine à 7 jours d'intervalle : 10mg puis 25mg. Ils sont évalués avec l'échelle QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report). Les résultats montrent une diminution du score QIDS à une semaine de -11,8 avec IC 95%(-9,15 - - 14,35) $p=0,002$, et à trois mois : -9,2 IC 95%(-5,69 - - 12,71) $p=0,003$ (58).

Les résultats se maintiennent dans le temps puisque dans un autre essai clinique, le score QIDS évalué jusqu'à 6 mois après 2 sessions de prises de psilocybine montre une amélioration thymique, avec une diminution significative de 6 points par rapport à l'état initial. Le maximum de l'effet étant à 5 semaines. Les scores des autres échelles d'évaluation de la dépression sont superposables à ces résultats(59).

d) Autres études

Les réductions des symptômes dépressifs à 5 semaines ont été prédites par la qualité de l'expérience psychédélique aiguë(55). Une étude d'imagerie montre que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle de repos entre les parahippocampes bilatéraux et le cortex pariétal inféro-latéral à J+1 d'un traitement par psilocybine est un facteur prédictif de la bonne réponse à 5 semaines(55). La diminution de la connectivité

fonctionnelle de repos entre les para-hippocampes bilatérales et le cortex pré frontal à J+1 d'un traitement par psilocybine est un facteur prédictif de bonne réponse à 5 semaines(55).

Une diminution de la circulation sanguine dans l'amygdale a été mise en corrélation avec des réductions de l'humeur dépressive. Des augmentations de la connectivité fonctionnelle de repos entre le cortex pré frontal ventro-médial et le cortex pariétal inféro-latéral du mode par défaut ont été les plus fortes chez les individus qui ont maintenu une réponse au traitement à 5 semaines(55).

Une diminution de la connectivité fonctionnelle de repos entre les para-hippocampes bilatéral et le cortex pré frontal a été observée après le traitement, ce qui permettait également de prédire la réponse au traitement après 5 semaines(55).

Une analyse post-exploratoire a révélé que la survenue d'une expérience mystique aiguë au cours de la séance de psilocybine à forte dose était prédictive de ces changements dans la connectivité fonctionnelle de repos para hippocampiques(55).

La prise de psilocybine modifierait également le comportement à moyen terme des personnes. En association avec la méditation ou une pratique religieuse, une prise pourrait induire à 6 mois plus de gratitude, plus de proximité interpersonnelle, un sentiment de but/sens de la vie, faciliterait le pardon, un sentiment de transcendance de la mort, plus d'expériences spirituelles, plus de foi religieuse. La psilocybine pourrait occasionner des augmentations durables du niveau d'attitudes / de comportements pro sociaux et un fonctionnement psychologique sain(60). Les expériences mystiques sous psilocybine occasionnerait une augmentation significative de l'ouverture d'esprit (tolérance, curiosité, intérêt et compréhension pour des idées qui diffèrent des siennes) qui persiste au moins un an après la prise(61).

Sur 36 participants à une étude sur les effets psychologique de la psilocybine, après une dose de 30mg/70kg et à 14 mois de suivi :

- 58% des participants ont classé leurs expériences sous psilocybine comme étant une des cinq les plus importantes de leurs vies.
- 67% des participants l'ont classé comme une des cinq expériences religieuses les plus importantes de leurs vies.
- 64% ont indiqué que l'expérience a augmenté le bien-être ou la satisfaction à l'égard de la vie.
- 58% rencontraient les critères pour avoir vécu une expérience mystique au cours du suivi. (Cf. annexe questionnaire d'expérience mystique)

Les participants ayant eu une expérience mystique le jour de la prise de psilocybine étaient plus propices pour avoir des notes élevées aux échelles d'évaluations(62).

Une étude sur près de 190 000 patients randomisés (entre autres sur la prise de substances psychotropes) montrent que les personnes ayant déjà pris une substance psychédélique au cours de leur vie présentaient une diminution :

- de la détresse psychologique au cours des mois précédents (odds ratio pondéré (OR) = 0,81 (0,72-0,91))
- la pensée suicidaire de l'année précédente (OR pondérée = 0,86 (0,78-0,94))
- la planification suicidaire dans l'année écoulée (pondérée OR = 0,71 (0,54-0,94))
- du nombre de tentative de suicide au cours de l'année écoulée (pondérée OR = 0,64 (0,46-0,89))

Alors que l'utilisation d'autres stupéfiants au cours de la vie était associée à une probabilité accrue de ces résultats(63). Ces résultats sont encore plus marqués avec la psilocybine(64).

2. Le LSD

a) *Résultats des études de pharmacodynamies cliniques*

Lors de son effet aigue, le LSD induit une bizarrerie cognitive positivement corrélée avec la perte des limites de soi et du contrôle cognitif. Les images mentales induites par le LSD sont similaires au rêve(65).Également le LSD altère la reconnaissance des visages tristes et craintifs et améliore l'empathie émotionnelle(18).

On observe une diminution d'espace mental consacré au passé sous LSD probablement via une diminution de la stimulation du mode par défaut du cerveau(66). Le LSD augmente le niveau de suggestibilité ce qui peut avoir des implications pour son utilisation en tant que complément à la psychothérapie où la suggestibilité joue un rôle majeur. Les suggestibilités doivent être d'un niveau et d'un détail suffisant pour être améliorées par le LSD. Les individus ayant un plus haut niveau de conscience seraient particulièrement sensibles aux effets d'augmentation de suggestibilité du LSD(67). La prise de LSD augmente les scores de toutes les échelles d'évaluation des stades de consciences utilisés dans les études modernes (figure 11)(68).

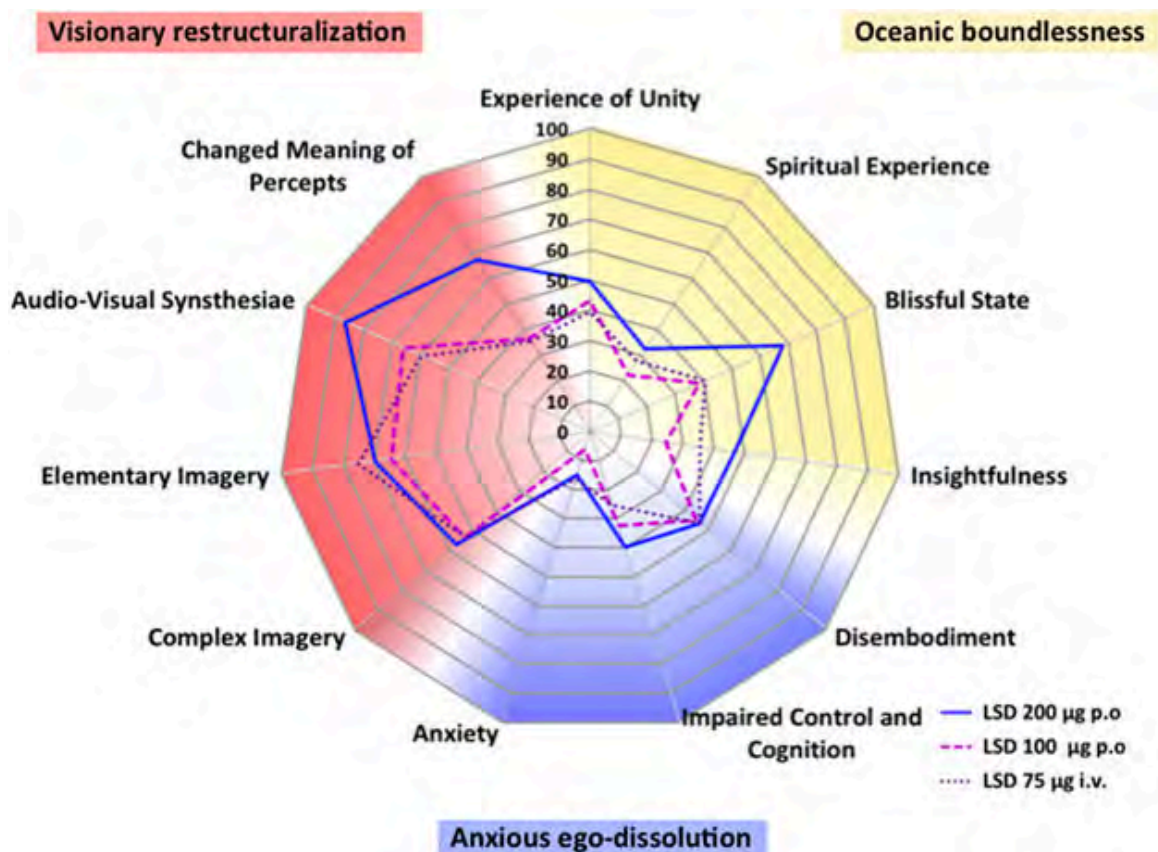


Figure 11 effets du LSD sur l'échelle 5D-ASC (échelle d'évaluation des états de consciences modifiés en 5 dimensions)

Les données proviennent de trois études utilisant des doses de 75 µg intra veineux, 100 µg per os, et 200 µg per os de LSD chez des sujets en bonne santé.

Le LSD a augmenté de manière prédominante les notations dans les sous-échelles des dimensions « infinité océanique » et de la « restructuration visuelle structurelle »

Les augmentations induites par le LSD des sous-échelles de la dimension « dissolution du Moi avec anxiété » étaient relativement faibles.

Les modifications induites par le LSD sur l'échelle 5D-ASC étaient significatives par rapport au placebo pour toutes les doses de LSD et toutes les échelles, à l'exception des effets de la dose de 200 µg sur l'anxiété.(68)

L'administration de LSD réduit la réactivité de l'amygdale gauche et du cortex préfrontal médial droit par rapport au placebo lors de la présentation de visages craintifs. Il y a une corrélation négative significative entre la réponse de l'amygdale induite par le LSD aux stimuli craintifs et les effets subjectifs induits par le LSD. Ces données suggèrent que l'administration aiguë de LSD module l'engagement des régions du cerveau qui interviennent dans le traitement émotionnel(69).

Le LSD augmente également l'intégration globale en gonflant le niveau de communication entre des réseaux cérébraux normalement distincts. L'augmentation de la connectivité globale observée sous LSD est corrélée avec des rapports subjectifs de « dissolution de l'ego ». Le LSD étend la connectivité globale dans le cerveau, compromettant l'organisation du cerveau et ainsi les limites perceptives entre le soi et l'environnement(70).

Les cortex d'association de haut niveau et le thalamus ont montré une connectivité globale accrue sous LSD. Les zones corticales montrent une connectivité globale accrue et se chevauchent significativement avec une carte des densités de récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2A}. L'activation des récepteurs 5HT_{2A} conduit à une altération de la connexion entre l'hippocampe et le cortex préfrontal. L'altération des performances inhibitrices (ou la capacité de penser avant d'agir) est directement en lien avec l'activation para-hippocampique provoqué par le LSD, ce qui pourrait expliquer les visions sous LSD(71). Sous LSD, avec les yeux fermés, le système visuel précoce se comporte comme s'il voyait des entrées visuelles spatialement localisées, ce qui explique les formes complexes (dites psychédéliques) visualisées(72). Le LSD diminue intensément l'intégrité fonctionnelle des réseaux du cerveau et de la séparation entre les réseaux(73).

Au niveau de l'ensemble du cerveau, le LSD augmente la connectivité fonctionnelle entre les différentes régions du cerveau(figure 12)(68) au détriment de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD(73).

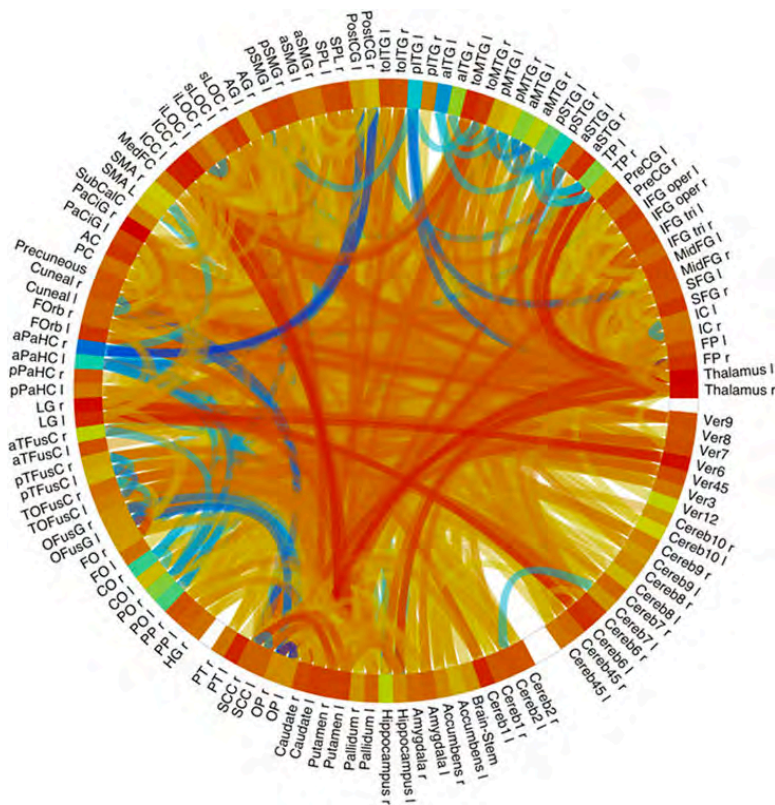


Figure 12 anneaux de connectivité fonctionnelle sous LSD, entre 132 régions cérébrales, couvrant l'ensemble du cerveau

Le jaune-rouge indique une connectivité fonctionnelle accrue sous LSD par rapport au placebo, le bleu indique une connectivité réduite (résultats avec significativité)(68).

c) Résultats des essais thérapeutiques

De sa découverte à son interdiction au début des années 1970, le LSD a été utilisé par les psychiatres à des fins thérapeutiques et expérimentales. Les publications allaient dans le sens d'un effet thérapeutique dans le traitement de la dépression. Une méta analyse sur 21 des publications de cette époque retrouvent que 19 montrent une amélioration de l'humeur chez 79,2% des patients (soit 335 patients sur 423)(tableau1)(74).

Tableau 1 tableau récapitulatif des résultats des essais thérapeutiques sur le LSD de 1949 à 1973

Author	Year	Sample size (n)	Population	Dose range	Frequency of sessions	Number of sessions	Percentage improvement (n)
Condrau	1949	5	'Depressives'	'Daily increasing'	Daily	Several	40% (2)
Busch and Johnson	1950	5	'Psychoneuroses'	30-40 µg	Unknown	Unknown	40% (2)
Savage	1952	15	'Depressives'	20-100 µg	Daily	Up to 30	47% (7)
Sandison et al.*	1954	30	'Neurotics' and 'Depressives'	25-400 µg	Weekly	2-40	90% (27)
Sloane and Lovett Doust	1954	12	'Depression'	40-120 µg	Once	1	Unclear
Langner and Kemp	1956	19	'Psychoneuroses'	Unknown	Unknown	Unknown	58% (11)
Martin	1957	22	'Psychoneuroses'	40-160 µg	Weekly	2-13	91% (20)
Sandison and Whitelaw*	1957	35	'Psychoneurotic depression' and 'Primary anxiety neurosis'	50-200 µg	Weekly	Up to 30	71% (25)
Lewis and Sloane	1958	11	'Psychoneuroses'	25-500 µg	Biweekly-weekly	1-25	64% (7)
Eisner and Cohen	1958	5	'Depressive reactions'	25-100 µg	Weekly	2-6	80% (4)
Chandler and Hartman	1960	44	'Psychoneuroses'	25-150 µg	1-6 weeks	1-26	Unclear
Maclean et al.	1961	25	'Anxiety' and 'Depressive reaction neuroses'	400-1500 µg	Once	1	92% (23)
Sherwood et al.	1962	7	'Neuroses'	100-200 µg LSD and 200-400 mg Mescaline	Once	1	57% (4)
Martin	1964	60	'Severe neurotics'	Unknown	Weekly	Mean = 20	95% (57)
Geert-Jørgensen et al.	1964	28	'Anxiety neuroses', 'Depressive neuroses' and 'Endogenous depression'	50-400 µg	Unknown	5-58	68% (19)
Whitaker	1964	21	'Depression'	100-250 µg	Unknown	Mean = 3.28	81% (17)
Savage	1966	77	'Neurotics' and 'Depressives'	200-300 µg LSD ± 200-300 mg Mescaline	Once	1	80% (62)
Savage et al.	1967	36	'Psychoneurotic depressive reaction'	200-300 µg LSD ± 200-400 mg Mescaline	Once	1	81% (29)
Baker	1967	11	'Depressives'	100-2000 µg	Weekly	1-10	91% (10)
Leuner	1967	11	'Depressive reactions'	30-200 µg	Biweekly-weekly	2-16	82% (9)
Savage et al.	1973	63	'Severe chronic neuroses'	50 µg or 350 µg	Once	1	Unclear

d) Autres études

Dans l'ensemble, le LSD a eu un effet global prononcé sur l'entropie cérébrale (ou capacité du cerveau à analyser des informations désorganisées ou imprévues ainsi que la variété des circuits nerveux qu'il utilise pour interpréter le monde), l'augmentant dans les réseaux sensoriels et hiérarchiquement plus élevés. Ces changements ont prédit des augmentations durables de l'ouverture des traits de personnalité. Le pouvoir prédictif de l'augmentation de l'entropie était le plus grand lorsque la « dissolution de l'ego » était rapportée pendant l'expérience aiguë(75).

3. La DMT

a) Résultats des études de pharmacodynamies cliniques

Dans les études sur la DMT, soit celle-ci est administrée seule en intra veineuse, soit per os sous forme d'ayahuasca artificiel comprenant 0.8 mg/ml de DMT et 0.21 mg/ml d'harimine. L'administration aiguë d'ayahuasca entraîne une réduction du traitement des expériences par le jugement et la réactivité interne du sujet. Cela conduit à une augmentation de la capacité de décentration du sujet(74). Cet état modifié de conscience transitoire est caractérisé par une introspection, des visions, des émotions plus intenses et une augmentation des souvenirs personnels(76). La DMT mimerait des expérience de mort imminente(77).

b) Résultats des études d'imageries cérébrales

L'administration d'ayahuasca a conduit à une activation significative des régions cérébrales frontales et para-limbiques. Une augmentation de la perfusion sanguine a été observée dans l'insula antérieure (bilatéralement), avec une plus grande intensité dans l'hémisphère droit et dans le cortex cingulaire antérieur, zones impliquées dans la conscience somatique, les états subjectifs et l'excitation émotionnelle. Des augmentations supplémentaires ont été observées dans le gyrus para-hippocampique gauche, une structure impliquée dans l'excitation émotionnelle(78). L'ayahuasca a provoqué une diminution significative de l'activité dans la plupart des parties du MDP, y compris ses noyaux les plus consistants : le Cortex Cingulaire Postérieur (PCC) et le Cortex Préfrontal Médial (mPFC)(figures 14)(79).

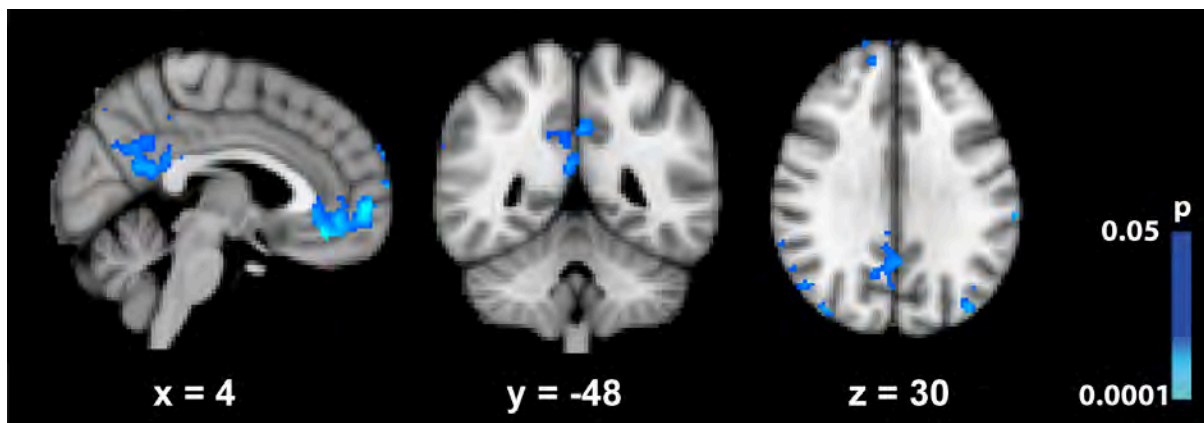


Figure 13 diminution du signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin dans le réseau mode par défaut après ingestion d'ayahuasca

En bleu : diminution du signal

La connectivité fonctionnelle au sein du PCC a diminué après l'ingestion d'ayahuasca (figure 15) (79).

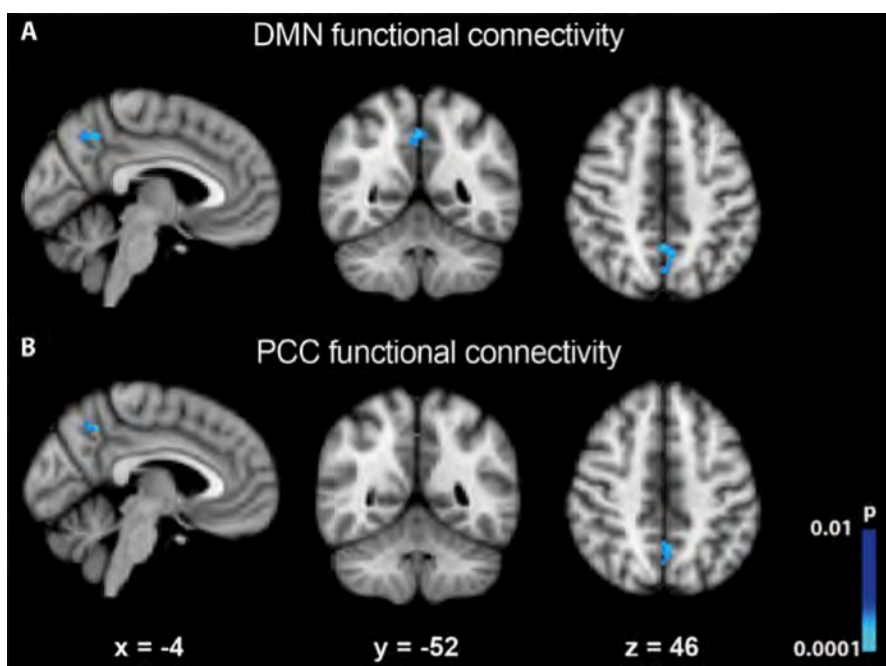


Figure 14 modification de la connectivité fonctionnelle du réseau mode par défaut après ingestion d'ayahuasca

En bleu : diminution du signal

(A) La connectivité au sein du cortex cingulaire postérieur (PCC) a diminué après l'ingestion d'Ayahuasca.

(B) En ne considérant plus que le cortex cingulaire postérieur, nous pouvons observer que cette zone est le moteur de la diminution de la connectivité MPD.

Sous DMT, aucun changement significatif n'a été observé dans l'orthogonalité MPD-RPT(79). On observe encore une fois une diminution de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD(79).

Des enregistrements neurophysiologiques chez des volontaires sains ont montré que lors de l'effet aiguë, l'ayahuasca induit une diminution de puissance dans l'activité électrique cérébrale spontanée. Les diminutions de densité de source de courant intracérébraux sont particulièrement prononcées dans les bandes delta (1,5-6 Hz), thêta (6- 8 Hz) et alpha-2 (10-12 Hz) et impliquent deux régions principales(80) :

- Une zone postérieure comprenant le cortex pariétal médial et latéral, le cortex occipital, et le cortex temporal.
- Le cortex fronto-médial incluant le cingulum antérieur.

Les diminutions des oscillations de la bande alpha dans le cortex pariétal et occipital sont en corrélation inverse avec l'intensité des effets visuels et peuvent être bloquées par l'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2a}, la kétansérine(81)(Des réductions analogues des oscillations alpha sont également rapportées avec la psilocybine).

Chez les utilisateurs réguliers d'ayahuasca, on a observé une différence significative de l'épaisseur corticale dans la structure médiane du cerveau, avec un amincissement dans le cortex cingulaire postérieur (un nœud clé du réseau en mode par défaut). Les valeurs du tissu cortical dans le cortex cingulaire postérieur étaient inversement corrélées avec l'intensité et la durée de l'utilisation antérieure d'ayahuasca, mais également avec des scores sur l'auto transcendance, la religiosité, les sentiments trans-personnels et la spiritualité(82).

Bien que la cause directe ne puisse pas être établie, ces données suggèrent que l'utilisation régulière de médicaments psychédéliques pourrait potentiellement conduire à des changements structurels dans les zones du cerveau soutenant les processus attentionnels, la pensée autoréférentielle et la mentalisation interne(82).

c) Résultats des essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques sur l'étude de l'action antidépressive de l'ayahuasca montrent jusqu'à 82% de réduction des scores sur les échelles HAMD (échelle de dépression de Hamilton), MADRS (Échelle de dépression de Montgomery et Åsberg), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) évalués à 1 jour, 7 jours et 21 jours de la prise du produit. La persistance de l'amélioration de l'humeur dépressive à plus long terme n'a pas été évaluée(83)(84).

d) Autres études

La créativité visuelle et l'activité entoptique sont augmentées après la prise répétée d'ayahuasca dans un cadre rituel, et ce même après l'effet psychoactif aigu(85).

Une revue systématique de la littérature sur l'utilisation de l'ayahuasca conclue :

« L'examen comprenait 28 articles en texte intégral. L'administration d'ayahuasca a été bien tolérée. Elle a été associée à une augmentation de l'introspection de l'humeur positive. Les perceptions visuelles ont été altérées, les régions frontales et para limbiques ont été activées et l'activité du réseau en mode par défaut a diminué.

Elle a également amélioré la planification et le contrôle inhibiteur et altéré la mémoire de travail, et a montrée des potentiels antidépresseurs et anti addictifs.

L'utilisation d'ayahuasca à long terme était associée à une augmentation de l'épaisseur corticale du cortex cingulaire antérieur et à un amincissement cortical du cortex cingulaire postérieur, qui était inversement corrélé à l'âge d'apparition, à l'intensité de l'utilisation antérieure d'ayahuasca et à la spiritualité. L'utilisation d'ayahuasca subaiguë et à long terme n'était pas associée à une augmentation de la psychopathologie ou des déficits cognitifs, étant associée à une amélioration de l'humeur et de la cognition, à une augmentation de la spiritualité et à une réduction de l'impulsivité »(86).

La consommation chronique d'ayahuasca entraîne un changement de personnalité du sujet. Après un an de suivi chez des consommateurs réguliers du produit, comparativement à des non consommateurs, on remarque (bien que la personnalité soit censée être génétiquement programmée)(87) :

- sur les traits de personnalité : une augmentation des scores sur les échelles de dépendance à la récompense (ou « reward dependence », concept anglo-saxon), et d'auto transcendance. Une meilleure capacité à éviter les préjudices et une meilleur auto-responsabilité.
- sur les traits psychopathologiques : des scores plus faibles pour toutes les mesures de psychopathologies.
- sur les mesures neuropsychologiques : une meilleure performance au test Stroop, au Wisconsin Card Scoring Test, à la tâche de séquençage du nombre de lettres du WAIS-III, ainsi de que des meilleurs scores sur l'échelle de comportement des systèmes frontaux.
- sur la perception subjective de la vie : des attitudes à la vie meilleure sur l'inventaire d'orientation spirituelle, au test objectif de la vie, et au test de bien être psychosocial(87).

C. Tableau récapitulatif des résultats des essais thérapeutique et études observationnelles sur les psychédéliques

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des essais thérapeutiques et observationnels cas-témoins sur la psilocybine, le LSD et la DMT

NOM DE L'ETUDE	AUTEURS ET DATE	TYPE D'ETUDE	METHODE	RESULTATS
psilocybin with psychological support for treatment- resistant depression: an open label feasibility study	Carhart- HarriSET Al. 2016. The lancetpsychiatry	Essai thérapeutique	12 patients avec un trouble de l'humeur unipolaire d'intensité moyen à sévère résistants aux traitements reçoivent 2 doses orales de psilocybine à 7 jours d'intervalle : 10mg puis 25mg	°échelle QIDS à une semaine : -11,8 IC 95% (-9,15 - - 14,35) p=0,002 °échelle QIDS à 3 mois : -9,2 IC 95% (- 5,69- - 12,71) p=0,003
Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population	Hendricks et al. 2015	Étude observationnelle cas-témoins	191 382 patients répondants à l'enquête NSDUH. Comparaison des patients n'ayants jamais pris de psychédéliques à des patients (27 235 patients) en ayants déjà pris au moins une fois dans leurs vie (psilocybine, LSD, DMT, ayahuasca, mescaline, peyotl/San pedro)	°diminution de la détresse psychologique au cours du mois dernier OR=0,81 (0,72- 0,91) °diminution des idées suicidaires sur l'année passée OR=0,86(0,78-0,94) °diminution de planification d'idées suicidaires sur l'année passée OR=0,71(0,54-0,94) °diminution du nombre de tentatives de suicides au cours de l'année passée OR=0,64(0,46-0,89)
antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patient with recurrent depression: a preliminary report	Sanches et al. 2015	Essai thérapeutique en ouvert	6 patients volontaires souffrants de trouble de dépressif récurrents traitements résistants reçoivent 0,8mg/ml de DMT avec 0,21 mg/ml d'harimine	°A J1, J7 et J21 : jusqu'à 82% de réduction des scores sur les échelles HAMD, MADRS, BPRS. °Pas de changement sur l'échelle YMRS
antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patient with recurrent depression: a SPECT study	Sanches et al. 2016	Essai thérapeutique ouvert	17 patients volontaires souffrants de trouble dépressif récurrents traitements résistants reçoivent 2,2mL/Kg d'ayahuasca	°diminution significative des scores MADRS et HAMD à +180min, J1, J14, J21. (HAMD initial moyen= 19,24 et HAMD J21=7,56) °YMRS sans changement °CADSS augmente à 40 et 80 min puis retourne à la base
psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review	Rucker et al. 2016	Revue systématique	Synthèse de 21 essais thérapeutiques sur le LSD +- mescaline de 1949 à 1973 retrouvés sur les bases de données psyCINFo et Medline.	19 études sur 21 montrent une amélioration du trouble de l'humeur soit 79,2% des patients au total.
psilocybin with psychological support for treatment- resistant depression: six-month follow-up	Carhart- Harris et al.2018	Essai thérapeutique	20 patients atteints de dépression majeure unipolaire, résistante au traitement, sévère, ont reçu deux doses orales de psilocybine (10 et 25 mg, à 7 jours d'intervalle). Les symptômes dépressifs ont été évalués entre 1 semaine et 6 mois après le traitement, le score QIDS-SR16.	Par rapport aux valeurs initiales, les scores QIDS-SR16 ont été significativement réduits de six points post-traitement (p <0,001), avec un effet maximum à 5 semaines (- 9,2, IC 95% = - 11,8 à - 6,6, t = - 7,2, p <0,001, Cohen d = 2,3)

D. Psilocybine, LSD, DMT et risques

1. Effets indésirables somatiques

a) A court terme

Comme vu dans la partie pharmacologique, le profil de risque décrit avec le LSD, la psilocybine et la DMT n'est actuellement pas important. Lors de leurs prises, seule une augmentation du cortisol, de l'ACTH et de la TSH sont retrouvés et seulement pour des doses importantes. Des sueurs, une mydriase, une augmentation modérée de la pression sanguine artérielle et de la fréquence cardiaque sans retentissement déclaré sur le plan clinique.

La psilocine est considérée comme ayant une faible toxicité. La DL 50 est de 280 et 285 mg/kg chez respectivement le rat et la souris, ce qui correspond environ à l'absorption de 1,7 kg de champignon frais pour un humain de 60kg(7). Aucune conséquence entraînant une médicalisation n'a été observée à 0,6mg/kg de psilocybine lors de sa prise et les 30 jours suivants chez l'homme(10). Aucun cas par décès avec la prise exclusive de ces produits n'a été répertorié. Les études réalisées au cours des 20 dernières années ne mentionnent pas de symptômes somatiques indésirables(88)(69)(18).

b) A long terme

A notre connaissance, les effets somatiques sur des prises régulières et /ou ponctuelles au long cours restent peu étudiés. La prise régulière d'ayahuasca n'induirait pas de troubles cognitifs(86).

2. Effets indésirables psychiatriques

a) A court terme

Le seul risque en aigu est principalement dû au « mauvais voyage » ou « Bad trip » (c'est-à-dire une « mauvaise expérience » liée à l'utilisation aiguë d'une substance, CIM-10-MC F16.929). Avec une bonne maîtrise de l'environnement, de l'attitude du soignant à avoir, et de l'information donnée au patient avant la prise de psychédélique, celui-ci peut être amoindri et gérable. Il n'y a pas d'antidote spécifique, mais en cas de « Bad Trip » un traitement symptomatique par benzodiazépine ou neuroleptique anti productif peut être envisagé, en plus des techniques de résolutions psychologiques ou comportementales.

Le Bad Trip est caractérisé par l'apparition d'une peur et/ou d'une anxiété et/ou une panique et/ou dysphorie et/ou de la paranoïa. Les effets pénibles peuvent être vécus dans diverses modalités : sensorielles

(illusions effrayantes), somatiques (par exemple une hypersensibilité perturbante des processus physiologiques), psychologiques personnelles (par exemple, pensées ou sentiments troublants concernant la vie) et métaphysiques (par exemple pensées ou sentiments troublants).

Parce qu'avec l'utilisation des psychédéliques l'expérience émotionnelle est souvent intensifiée, chez des individus non préparés ou dans des situations incontrôlées, les effets peuvent potentiellement dégénérer en un comportement dangereux. Par exemple, la peur et les délires paranoïaques peuvent mener à des comportements erratiques et potentiellement dangereux, y compris l'agression contre soi-même ou contre autrui. Bien que très rares, dans des conditions dangereuses et non surveillées, des individus sous l'influence de psychédéliques ont mis fin à leurs jours par des actes tels que le saut de bâtiments. Dans des conditions non supervisées et non préparées, les réactions aux psychédéliques impliquant violence et comportement autodestructeur sont rares.

Même des rapports peu fréquents de tels dangers exigent que les chercheurs prennent au sérieux ces risques et prennent des mesures pour éviter leur apparition(89). Même dans un environnement peu chaleureux, la psilocybine se prête bien à des études par IRM fonctionnelles(90).

Des effets indésirables aigus, caractérisés par une forte dysphorie et/ou une anxiété/panique, sont survenus uniquement lors des doses les plus fortes chez une proportion relativement faible de sujets. Toutes les réactions indésirables aiguës à la psilocybine ont été gérées avec succès en apportant un soutien interpersonnel et n'ont pas nécessité d'intervention psychopharmacologique(91). Également, dans toutes les études thérapeutiques, aucun cas de décès, de décompensation psychotique ou maniaque n'a été répertorié.

b) A long terme

Dans les essais utilisant la psilocybine, les questionnaires de suivi indiquaient qu'il n'y avait pas d'abus subséquent de stupéfiant, d'alcool ou de tabac, de troubles persistants de la perception, de psychose prolongée ou d'autres troubles fonctionnels à long terme chez les sujets sélectionnés. Les résultats suggèrent que l'administration de doses modérées de psilocybine à des sujets sains et bien préparés dans le contexte d'un environnement de recherche soigneusement surveillé est associée à un niveau de risque acceptable.(91)

Dans deux études de Krebs et Johansen, dont environ 130 000 patients sont stratifiés en deux groupes, ont pour objectif d'évaluer si la consommation de psychédéliques présente un facteur de risque de développer une maladie mentale(92) (1). A noter que l'ajustement se fait également sur la consommation des autres stupéfiants.

	Ever used psychedelics		Never used psychedelics		Adjusted OR ^a (95% CI)	p
	wt %	N	wt %	N		
Serious psychological distress in worst month of past year						
K6-scale	15.5%	3826	7.5%	10389	1.0 (0.9–1.1)	0.72
Mental health treatment in past year						
Inpatient	2.9%	708	0.9%	1135	0.9 (0.7–1.2)	0.53
Outpatient	15.2%	3343	6.5%	7739	0.9 (0.8–1.0)	0.13
Medication	16.3%	3320	9.1%	9135	0.9 (0.8–1.0)	0.05
Needed but did not receive	11.9%	2979	4.2%	6320	0.9 (0.8–1.1)	0.31
Symptoms of mental disorders in past year						
Panic disorder	16.5%	4018	8.5%	10867	1.0 (0.9–1.1)	0.62
Major depressive episode	6.8%	1640	2.7%	3828	1.0 (0.8–1.2)	0.80
Mania	1.9%	407	0.7%	717	1.1 (0.8–1.6)	0.53
Social phobia	1.4%	302	0.6%	690	0.9 (0.7–1.3)	0.76
Generalized anxiety disorder	3.2%	739	1.4%	1770	0.9 (0.7–1.1)	0.31
Agoraphobia	1.4%	320	0.7%	853	1.0 (0.6–1.6)	0.90
Posttraumatic stress disorder	3.2%	649	1.2%	1456	1.0 (0.8–1.3)	0.86
Non-affective psychosis ^b	4.4%	658	1.8%	1451	0.8 (0.6–1.1)	0.21
Specific psychotic symptoms in past year						
Heard voices others could not	4.3%	639	2.1%	1628	1.0 (0.8–1.4)	0.82
Felt force taking over mind	2.3%	324	0.9%	736	0.7 (0.5–1.0)	0.03
Felt force inserting thoughts	1.0%	159	0.5%	328	0.7 (0.5–1.2)	0.23
Felt force steal thoughts	1.3%	230	0.7%	547	0.7 (0.5–1.2)	0.21
Force used special signals	3.3%	508	1.3%	1195	0.9 (0.7–1.2)	0.50
Believed plot to harm you	2.1%	332	0.9%	732	0.8 (0.5–1.2)	0.22
Saw vision others could not	4.0%	604	1.8%	1525	1.0 (0.7–1.3)	0.77

^aAdjusted for age, gender, race/ethnicity, income, education, married, risky behavior, extremely stressful event, and ten types of lifetime drug use (cannabis/marijuana, opiates, cocaine, sedatives/tranquilizers, stimulants, MDMA/ecstasy, inhaled anesthetics, amyl nitrates, other inhalants, PCP).

^bData on symptoms of non-affective psychosis available only for years 2001–2002.

Bold indicates p<0.05.

doi:10.1371/journal.pone.0063972.t003

Tableau 3 : association entre usage de psychédéliques vie entière et symptômes psychiatriques dans l'année précédant le questionnaire(1)

Les résultats montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre maladie mentale et l'antécédent de prise de psychédéliques. Les personnes ayant déjà consommé des psychédéliques ont même tendance à moins prendre de médicaments psychotropes(92)(1) (tableau 3).

Cependant, il est décrit que la prise de psychédéliques peut entrainer des flashbacks encore appelés hallucinogen persisting perception disorder (HPPD). Il est décrit 2 types de flashbacks : les HPPD de type 1 et les HPPD de type 2.

Le type 1 correspond à une reviviscence de l'effet du produit à distance de la prise, d'intensité légère, non angoissant, de court terme, réversible et accompagné d'un affect agréable.

Le type 2 est envahissant, angoissant, lentement réversible voir irréversible et accompagné d'affects désagréables. Il répond au traitement pharmacologique, et il existe un manque de donnée concernant l'état psychopathologie sous-jacent des personnes le développant(93)(94).

A noter qu'aucun cas de flashback n'a été rapporté avec la psilocybine chez les patients inclus dans les études scientifiques.

Sur les effets aigus, à court terme et à long terme de la psilocybine, bien qu'elle ait induit des changements profonds dans l'humeur, la perception, la pensée et l'expérience personnelle, la plupart des sujets ont décrit

l'expérience comme agréable, enrichissante et non menaçante. Des mesures de protection pour limiter le risque lié à l'utilisation thérapeutique des psychédéliques sont proposées(89).

E. Discussion

Les résultats de pharmacodynamie clinique de prise de psilocybine ou de LSD rapportent, lorsque le contexte est favorable, une exaspération des perceptions et des émotions, une diminution des émotions négatives, un effondrement des mécanismes psychologique de défense, un haut niveau de suggestibilité du sujet et une augmentation de la remémoration des souvenirs autobiographiques. Sous DMT, en plus d'effets similaires, le sujet peut vivre des expériences de décorporations et/ou de morts imminentes. Sous psychédélique, on observe chez les patients dépressifs, une connectivité fonctionnelle globale du cerveau accru, au détriment de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD. La connectivité fonctionnelle entre le cortex pré frontal et cortex cingulaire antérieur (qui est augmenté chez les patients dépressifs) est alors fortement diminuée, ce qui peut expliquer la diminution de la rumination anxieuse sous psychédélique. La connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex pariétal est également diminuée (cette connectivité est déjà diminuée chez les patients dépressifs) ce qui peut expliquer l'augmentation de la remémoration de souvenirs autobiographiques. A distance de la prise de psychédélique, on observe une augmentation (ou une normalisation) de la connectivité fonctionnelle au sein du MPD, notamment entre le cortex pré frontal ventro-médial et le cortex pariétal inféro-latéral, chez les patients cliniquement répondeurs au traitement. Une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les parahippocampes et le cortex pré frontal est également retrouvé à distance de prise de psilocybine. Ce processus pourrait être assimilé à un mécanisme de « réinitialisation » dans lequel la désintégration du MPD en aiguë permet une réintégration ultérieure du MPD et sa reprise du fonctionnement normal(55). Les résultats des essais thérapeutiques dans la prise en charge des dépressions traitements résistantes montrent une efficacité franche et a priori durable, avec une à deux prises de psychédéliques. Il n'y a aujourd'hui que peu d'effets indésirables répertoriés. Les risques sont considérés comme acceptables par les équipes de recherches sur les psychédéliques. Toutes les revues de la littérature trouvent des résultats similaires(95)(96)(68)(97)(98)(74). A notre connaissance, aucunes ne portent en même temps sur les effets pharmacodynamiques, les résultats d'imageries cérébrales et des études thérapeutiques, des trois molécules étudiées ici.

Même si les résultats de notre travail sont prometteurs, ils comportent des limites pour conclure à une efficacité irréfutable. Le faible nombre des études et le peu de patients inclus sont les principales limites. Il serait nécessaire d'y apporté plus d'études, notamment des essaies randomisés, à double insu et contrôlées contre placebo avec d'avantage de patients. Des études multicentriques seraient également pertinentes. Des études sur les effets indésirables notamment au long cours nous paraissent indispensables.

Le processus de réinitialisation du MPD est similaire au mécanisme des ECT(99).

Les sismothérapies et la prise de psychédéliques permettent une meilleure cohérence du mode par défaut du cerveau(99). En ce sens, on peut comparer la prise de psychédéliques à une « sismothérapie chimique et consciente ». D'un point de vue psychanalytique, l'exacerbation des émotions sous psychédéliques mène à un effondrement des mécanismes de défense et à une augmentation de la mentalisation. Sous l'angle des thérapies cognitivo-comportementales, la théorie de la réinitialisation du mode par défaut fait penser à une similitude de finalité entre les TCC et la prise encadrée de psychédélique. L'usage d'ayahuasca entraîne une réduction du traitement des expériences par le jugement et la réactivité interne du sujet. Cela conduit à une augmentation de la capacité de décentration du sujet. Ces changements sont des objectifs classiques de la pratique de la méditation pleine conscience conventionnelle et les scores obtenus sont dans la gamme de ceux observés après une pratique intensive de la méditation pleine conscience(100). La neurophysiologie de la prise de psilocybine ou de LSD est similaire à celle de la pratique de la méditation(101). Il existe des similitudes de résultats d'imageries cérébrales entre ceux observés sous psychédéliques et la pratique de la méditation pleine conscience(102). Les principales différences entre les psychothérapies ou la méditation, et les thérapies sous psychédéliques sont dans la rapidité des résultats, leurs intensités et leurs effets que le sujet le veuille ou non. Ces différences justifient un modèle d'accompagnement spécifique.

Psychédéliques et anti dépresseur activent la voie sérotoninergique. Encore une fois les notions de temps et d'intensité sont les principales différences. Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité anti dépressive du LSD en prise quotidienne à dose infra psychédélique. Une autre différence importante est que les psychédéliques, contrairement aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), permettent une meilleure acceptation des émotions, positives ou négatives. Ils permettent au patient de se confronter et de surmonter les stimuli négatifs, puis de se reconnecter avec leurs émotions. Les IRS, eux, augmentent l'activité cérébrale à des stimuli positifs mais atténuent la réponse aux stimuli négatifs(53)(103).

Lors des thérapies psychédéliques, le patient est généralement allongé les yeux fermés en écoutant de la musique pendant qu'il est supervisé par des thérapeutes qualifiés. La musique est un élément clef de la thérapie qui entre en synergie avec les pensées, les émotions et les images(104)(105). Les résultats ont démontré que la réponse émotionnelle à la musique est améliorée par le LSD, en particulier les émotions « émerveillement », « transcendance », « pouvoir » et « tendresse ». Cet effet peut être exploité dans le contexte de la psychothérapie assistée sous psychédélique(106). Les résultats ont révélé une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cortex para-hippocampique et le cortex lors de l'écoute de la musique sous LSD. Ce résultat est corrélé positivement avec les visions d'images les yeux fermés, y compris les images de nature autobiographique. Cela suggère un mécanisme par lequel le LSD agit en combinaison avec l'écoute musicale pour améliorer certaines expériences subjectives qui peuvent être utiles dans un contexte thérapeutique(105).

La réponse à la prise de psilocybine varie d'un sujet à l'autre. On retrouve des facteurs de prédictions de la réponse clinique.

Le premier facteur de prédiction est la dose.

Ensuite viennent les facteurs de prédictions non pharmacologique :

- l'échelle TAS (personality trait of absorption) qui prend en compte l'ouverture cognitive et perceptive, l'expérience imagée, l'implication dans l'esthétique et la nature étant le plus important.

- puis viennent l'excitabilité émotionnelle, la détresse psychologique, la pré expérience des psychédéliques, les fréquences de consommation d'alcool et de cannabis et la sociabilité et le temps de l'évaluation(107).

Les facteurs d'une expérience plaisante et mystique sont : un haut score au TAS, l'excitabilité émotionnelle, le fait d'avoir été en activité motrice avant la prise du produit, avoir eu peu de problèmes psychologiques une semaine avant la prise(107).

Les facteurs d'une expérience déplaisante et anxieuse sont : être dans un haut niveau d'excitabilité émotionnelle, le jeune âge, un cadre expérimental impliquant une tomographie par émission de positon(107).

Il est donc important de prendre en compte ces différents paramètres pour mieux contrôler l'effet d'un psychédéliques.

Le Dr. Olivenstein décrit l'effet d'une substance suivant 3 grands paramètres : l'individu, son environnement à un temps défini, et le produit en lui-même.

Le contexte est un élément particulièrement important à prendre en compte pour maximiser les réussites d'un traitement par psychédélique et pour en minimiser les risques(108).

Il est peut-être plus pertinent de parler d'expérience psychédélique que de substance psychédélique.

Les effets des psychédéliques peuvent être décrits comme catalyseur d'évènement psychique.

Leurs propriétés thérapeutiques ont aussi montré une efficacité significative dans d'autres pathologies tels que le trouble obsessionnel compulsif (109), la dépendance au tabac, à l'alcool et à la cocaïne (110),(111),(112),(113), aux angoisses liées à la fin de vie,(114),(115), et sur les algies vasculaires de la faces,(116).

Il semblerai que le LSD et la DMT aient de puissantes des propriétés anti inflammatoires et anti cancéreuses (117).

De manière plus large que dans une pathologie, l'utilisation de psychédéliques dans le but d'augmenter la connaissance de soi est corrélée à une augmentation des capacités d'adaptation et à une plus grande spiritualité (118).

VI. Conclusions

Au total, les résultats supportent la notion que l'état altéré de conscience induit par l'ayahuasca, comme ceux induits par la psilocybine, et le LSD, la méditation et le sommeil, est liée à la modulation de l'activité et de la connectivité du DMN(79). Cliniquement, même s'il existe encore peu d'études, toutes vont dans le sens d'une efficacité thérapeutique dans la dépression, à condition de médicaliser et d'encadrer les prises. Même non accompagnée de psychothérapie, les psychédéliques auraient tendances à induire des mouvements psychiques positifs lorsque la prise est bien encadrée médicalement ou religieusement.

Cependant, plus d'études sont nécessaires pour confirmer leurs potentiels thérapeutiques, les effets indésirables ainsi que pour définir des modalités de prises optimales. Également, l'utilisation de psychédélique associé aux psychothérapies est également une voie qu'il serait très intéressante d'explorer dans l'hypothèse d'un effet potentialisateur. Pour toutes ces raisons, nous ne retrouvons pas d'argument en défaveur de leurs utilisations dans la recherche.

Une utilisation médicale dans la société occidentale pourrait mener à un changement de paradigme dans la manière d'aborder certaines pathologies mentales, et des changements sociétaux importants.

VII. Références bibliographiques

1. Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and mental health: a population study. PloS One. 2013;8(8):e63972.
2. chambon olivier. la médecine psychédélique. les arènes. saint-amand-montrond; 2009. 396 p.
3. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/pierre-deniker/>. In.
4. <http://beckleyfoundation.org/psychedelic-research-timeline-2/>.
5. Isbell H, Wolbach AB, Wikler A, Miner EJ. Cross tolerance between LSD and psilocybin. Psychopharmacologia. 1961;2:147-59.
6. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. Biol Psychiatry. 1 mai 1996;39(9):784-95.
7. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. Drug Metab Rev. févr 2017;49(1):84-91.
8. Pedersen-Bjergaard S, Sannes E, Rasmussen KE, Tønnesen F. Determination of psilocybin in Psilocybe semilanceata by capillary zone electrophoresis. J Chromatogr B Biomed Sci App. 4 juill 1997;694(2):375-81.
9. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. Pharm Acta Helv. juin 1997;72(3):175-84.
10. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. Clin Pharmacokinet. déc 2017;56(12):1543-54.
11. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. Psychopharmacology (Berl). mars 2004;172(2):145-56.
12. Barrett FS, Robbins H, Smooke D, Brown JL, Griffiths RR. Qualitative and Quantitative Features of Music Reported to Support Peak Mystical Experiences during Psychedelic Therapy Sessions. Front Psychol. 2017;8:1238.

13. Ponté C, Lapeyre-Mestre M. [Psychoactive effects of « legal high »: About lysergic acid amide (LSA)]. *Thérapie*. oct 2017;72(5):605-8.
14. Dolder PC, Schmid Y, Haschke M, Rentsch KM, Liechti ME. Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol*. 24 juin 2015;19(1).
15. hofmann albert. LSD, mon enfant terrible. calumet. Grigan; 2015. 245 p.
16. 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.
17. Steuer AE, Poetzsch M, Stock L, Eisenbeiss L, Schmid Y, Liechti ME, et al. Development and validation of an ultra-fast and sensitive microflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry (MFLC-MS/MS) method for quantification of LSD and its metabolites in plasma and application to a controlled LSD administration study in humans. *Drug Test Anal*. mai 2017;9(5):788-97.
18. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;41(11):2638-46.
19. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, et al. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2015;78(8):544-53.
20. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. avr 2016;68(2):264-355.
21. Evans Schultes R, hofmann albert. les plantes des dieux. les éditions du lézard. paris; 2008. 208 p.
22. Strassman R. DMT la molécule de l'esprit. exergue. paris; 2001. 422 p.
23. Gallimore AR, Strassman RJ. A Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. *Front Pharmacol*. 2016;7:211.
24. Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test Anal*. août 2012;4(7-8):617-35.
25. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol*. avr 1984;10(2):195-223.
26. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of

Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol.* juin 1999;65(3):243-56.

27. Riba J, McIlhenny EH, Valle M, Bouso JC, Barker SA. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal.* août 2012;4(7-8):610-6.
28. McKenna D, Riba J. New World Tryptamine Hallucinogens and the Neuroscience of Ayahuasca. *Curr Top Behav Neurosci.* 6 févr 2015;
29. Strassman RJ, Qualls CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1994;51(2):85-97.
30. Lebel J. psilocybine les années 60 à saint-Anne. popcards factory; 2015. 144 p.
31. Primault J. Les hallucinogènes sérotoninergiques naturels: usage ancestral, toxicité et perspectives thérapeutiques [Thèse d'exercice]. [France]: Université Bretagne Loire; 2016.
32. Roger Heim R Gordon Wasson. les champignons hallucinogènes du Mexique. Edition Du Museum National D'histoire Naturelle. 1958.
33. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/hallucinogenes/>.
34. <https://www.youtube.com/watch?v=NGOtsu8wThw&t=314s>. envoyé spécial.
35. Sébastien Baud home page [Internet]. [cité 29 déc 2018]. Disponible sur: <http://sebastien.baud.free.fr/>
36. FDA Permits Psilocybin to Be Tested for Refractory Depression [Internet]. Medscape. [cité 29 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/904159>
37. COMPASS – Navigating Mental Health Pathways [Internet]. [cité 29 déc 2018]. Disponible sur: <https://compasspathways.com/>
38. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain J Neurol.* avr 2010;133(Pt 4):1265-83.
39. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:20.
40. Diener C, Kuehner C, Brusniak W, Ubl B, Wessa M, Flor H. A meta-analysis of neurofunctional

- imaging studies of emotion and cognition in major depression. *NeuroImage*. 2 juill 2012;61(3):677-85.
41. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, et al. Evidence of a Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2012;71(7):611-7.
42. Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during electroconvulsive therapy - *Journal of Affective Disorders* [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: [http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(16\)30560-2/fulltext](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(16)30560-2/fulltext)
43. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2012;72(11):898-906.
44. 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 Oxf Engl*. janv 2007;21(1):50-64.
45. Preller KH, Pokorny T, Hock A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Seifritz E, et al. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 mai 2016;113(18):5119-24.
46. Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, et al. Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2012;200(3):238-44.
47. Spitzer M, Thimm M, Hermle L, Holzmann P, Kovar KA, Heimann H, et al. Increased activation of indirect semantic associations under psilocybin. *Biol Psychiatry*. 15 juin 1996;39(12):1055-7.
48. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci*. 7 févr 2012;109(6):2138-43.
49. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2018;235(2):459-66.

50. Lebedev AV, Lövdén M, Rosenthal G, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp.* août 2015;36(8):3137-53.
51. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry.* 15 oct 2015;78(8):572-81.
52. Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage Clin.* 2016;11:53-60.
53. 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;
54. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 1997;16(5):357-72.
55. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 13 oct 2017;7(1):13187.
56. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, et al. Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull.* nov 2013;39(6):1343-51.
57. Komater M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology (Berl).* oct 2015;232(19):3663-76.
58. 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. *Lancet Psychiatry.* juillet 2016;3(7):619-27.

59. 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 (Berl)*. févr 2018;235(2):399-408.
60. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 1 sept 2017;269881117731279.
61. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2011;25(11):1453-61.
62. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. août 2008;22(6):621-32.
63. 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. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2015;29(3):280-8.
64. Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2015;29(9):1041-3.
65. Kraehenmann R, Pokorny D, Vollenweider L, Preller KH, Pokorny T, Seifritz E, et al. Dreamlike effects of LSD on waking imagery in humans depend on serotonin 2A receptor activation. *Psychopharmacology (Berl)*. juill 2017;234(13):2031-46.
66. Speth J, Speth C, Kaelen M, Schloerscheidt AM, Feilding A, Nutt DJ, et al. Decreased mental time travel to the past correlates with default-mode network disintegration under lysergic acid diethylamide. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. avr 2016;30(4):344-53.
67. PubMed entry [Internet]. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242255>
68. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll*

Neuropsychopharmacol. oct 2017;42(11):2114-27.

69. Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Harder S, Schmid Y, Lang UE, et al. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry*. 4 avr 2017;7(4):e1084.
70. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, et al. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Curr Biol CB*. 25 avr 2016;26(8):1043-50.
71. Schmidt A, Müller F, Lenz C, Dolder PC, Schmid Y, Zanchi D, et al. Acute LSD effects on response inhibition neural networks. *Psychol Med*. 2 oct 2017;1-13.
72. Roseman L, Sereno MI, Leech R, Kaelen M, Orban C, McGonigle J, et al. LSD alters eyes-closed functional connectivity within the early visual cortex in a retinotopic fashion. *Hum Brain Mapp*. 1 août 2016;37(8):3031-40.
73. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 avr 2016;113(17):4853-8.
74. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 déc 2016;30(12):1220-9.
75. Lebedev AV, Kaelen M, Lövdén M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, et al. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp*. sept 2016;37(9):3203-13.
76. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull*. sept 2016;126(Pt 1):89-101.
77. Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, et al. DMT Models the Near-Death Experience. *Front Psychol*. 2018;9:1424.
78. Riba J, Romero S, Grasa E, Mena E, Carrió I, Barbanoj MJ. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2006;186(1):93-8.

79. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PloS One*. 2015;10(2):e0118143.
80. Riba J, Anderer P, Jané F, Saletu B, Barbanoj MJ. Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology*. 2004;50(1):89-101.
81. Valle M, Maqueda AE, Rabella M, Rodríguez-Pujadas A, Antonijoan RM, Romero S, et al. Inhibition of alpha oscillations through serotonin-2A receptor activation underlies the visual effects of ayahuasca in humans. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(7):1161-75.
82. Bouso JC, Palhano-Fontes F, Rodríguez-Fornells A, Ribeiro S, Sanches R, Crippa JAS, et al. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 avr 2015;25(4):483-92.
83. Osório F de L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG dos, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. mars 2015;37(1):13-20.
84. 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. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2016;36(1):77-81.
85. Frecska E, Móré CE, Vargha A, Luna LE. Enhancement of creative expression and entoptic phenomena as after-effects of repeated ayahuasca ceremonies. *J Psychoactive Drugs*. août 2012;44(3):191-9.
86. dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC, Hallak JEC. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol (Oxf)*. déc 2016;30(12):1230-47.
87. Bouso JC, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, Ribeiro Barbosa PC, et al. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *PloS One*. 2012;7(8):e42421.
88. 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.
89. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* août 2008;22(6):603-20.
 90. Carhart-Harris RL, Williams TM, Sessa B, Tyacke RJ, Rich AS, Feilding A, et al. The administration of psilocybin to healthy, hallucinogen-experienced volunteers in a mock-functional magnetic resonance imaging environment: a preliminary investigation of tolerability. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2011;25(11):1562-7.
 91. Studerus E, Komater 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 Oxf Engl.* nov 2011;25(11):1434-52.
 92. Johansen P-Ø, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mars 2015;29(3):270-9.
 93. 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.
 94. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci.* 8 nov 2016;
 95. Daniel J, Haberman M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. *Ment Health Clin.* 1 janv 2017;7(1):24-8.
 96. 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.
 97. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics.* 1 juill 2017;14(3):734-40.
 98. Thomas K, Malcolm B, Lastra D. Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *J Psychoactive Drugs.* déc 2017;49(5):446-55.
 99. Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during

- electroconvulsive therapy - Journal of Affective Disorders [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: [http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(16\)30560-2/fulltext](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(16)30560-2/fulltext)
100. Soler J, Elices M, Franquesa A, Barker S, Friedlander P, Feilding A, et al. Exploring the therapeutic potential of Ayahuasca: acute intake increases mindfulness-related capacities. *Psychopharmacology (Berl)*. mars 2016;233(5):823-9.
101. Millière R, Carhart-Harris RL, Roseman L, Trautwein F-M, Berkovich-Ohana A. Psychedelics, Meditation, and Self-Consciousness. *Front Psychol*. 2018;9:1475.
102. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. avr 2015;16(4):213-25.
103. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Mol Psychiatry*. mars 2015;20(3):311-9.
104. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2018;235(2):505-19.
105. 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 J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(7):1099-109.
106. Kaelen M, Barrett FS, Roseman L, Lorenz R, Family N, Bolstridge M, et al. LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2015;232(19):3607-14.
107. Studerus E, Gamma A, Komter M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS One*. 2012;7(2):e30800.
108. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 01 2018;269881118754710.
109. 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.
110. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev*. mars 2013;6(1):30-42.

111. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juill 2012;26(7):994-1002.
112. 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 Oxf Engl.* mars 2015;29(3):289-99.
113. 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 Oxf Engl.* nov 2014;28(11):983-92.
114. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 2015;29(1):57-68.
115. 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.* janv 2011;68(1):71-8.
116. Schindler EAD, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs.* déc 2015;47(5):372-81.
117. Szabo A. Psychedelics and Immunomodulation: Novel Approaches and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol.* 2015;6:358.
118. Móró L, Simon K, Bárd I, Rácz J. Voice of the Psychonauts: Coping, Life Purpose, and Spirituality in Psychedelic Drug Users. *J Psychoactive Drugs.* juill 2011;43(3):188-98.
119. Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2015;29(11):1182-90.

VIII. Documents annexes

Annexes 1 : Profil d'affinité des récepteurs des psychédéliques sérotoninergiques

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

DAT : transporteur de la dopamine

EC50 : concentration médiane effective

IC50 = concentration de ligand non radioactif nécessaire pour déplacer 50% de la fixation totale du ligand radioactif

Ki : constante d'inhibition (Plus Ki est faible plus l'affinité du ligand pour le récepteur est élevée)

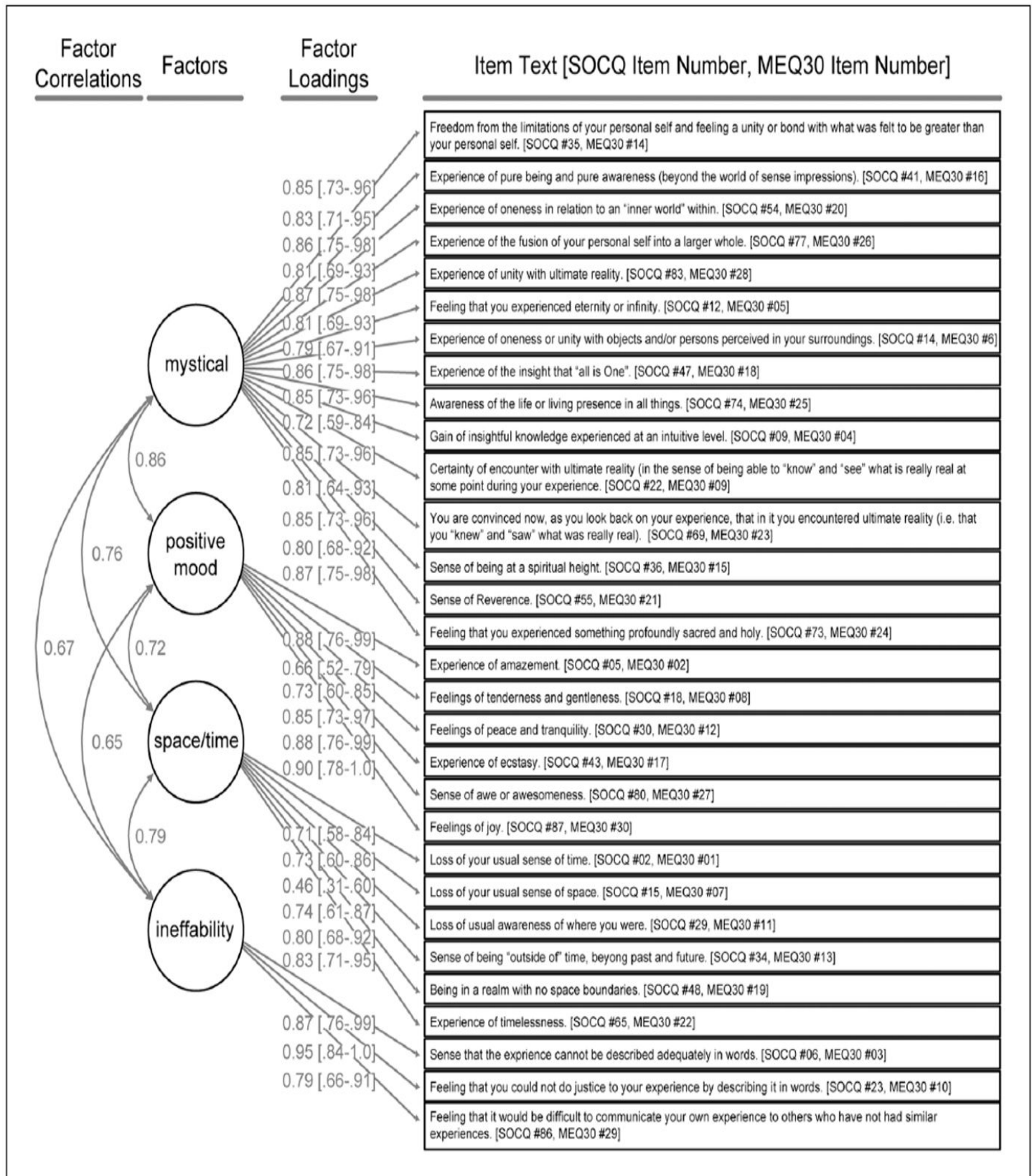
NET : transporteur de la norépinephrine

SERT : transporteur de la sérotonine

TAAR1 : trace de récepteur associé aux amines 1

Toutes les données ont été générées à l'aide des mêmes essais sur toutes les substances afin de permettre des comparaisons directes(68).

Annexes 2 :Les 30-item du questionnaire Mystical Experience Questionnaire (MEQ30) et leurs références dans le questionnaire The States of Consciousness Questionnaire (SOCQ) (119)



AUTEUR : SERGENT Sami

TITRE : Intérêt de la psilocybine, de l'acide lysergique diéthylamine et de la diméthyltryptamine dans la dépression : une revue de la littérature

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr François MONTASTRUC

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 22 février 2019, faculté de médecine de Toulouse, 37 allées Jules GUESDE

RESUME EN FRANÇAIS :

La psilocybine, l'acide lysergique diéthylamine et la diméthyltryptamine sont des psychédéliques agonistes sérotoninergiques.

Les sociétés humaines en font usages depuis longtemps à des fins thérapeutiques variées.

Actuellement ses molécules font l'objet d'un regain d'intérêt scientifique comme moyen thérapeutique en psychiatrie.

L'objectif de ce travail était de faire une revue de la littérature des effets sur l'humain de ses molécules afin d'en dégager un intérêt thérapeutique dans la dépression.

TITRE EN ANGLAIS: interest of psilocybin, lysergic acid diethylamine and dimethyltryptamine in depression: a review of the literature

RESUME EN ANGLAIS:

Psilocybin, lysergic acid diethylamine and dimethyltryptamine are psychedelic serotonergic agonists.

Human societies have been using them for a long time for a variety of therapeutic purposes.

Currently these molecules are the subject of renewed scientific interests in a therapeutic way in psychiatry.

The purpose of this work was to review the literature on the effects of these molecules on humans in order to find a therapeutic interest for depression.

Mots-Clefs : dépression, psilocybine, acide lysergique diéthylamine, LSD, diméthyltryptamine, DMT, ayahuasca.

Discipline administrative : PSYCHIATRIE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France