UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020 2020 TOU3 1664

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Joyce DEMEY

le 22 octobre 2020

LES EFFETS INDESIRABLES SOMATIQUES ET PSYCHIATRIQUES DU LSD
Revue de la littérature de pharmacovigilance depuis 1990

Directeur de thèse : Dr François MONTASTRUC

JURY

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Président
Monsieur le Professeur Philippe BIRMES	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean Philippe RAYNAUD	Assesseur
Monsieur le Docteur François MONTASTRUC	Assesseur
Monsieur le Docteur Sami SERGENT	Suppléant

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1er septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

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

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE — **Doyen : Didier CARRIE**

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
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 (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
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. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
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. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : Elie SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ére classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
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
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
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

P.U. - P.H.
2ème classe

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
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

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
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. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

Mme DUPOUY Julie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

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. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
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 FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
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. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

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.

Καλὸς γὰρ ὁ κίνδυνος,
« Car en effet beau est le risque »
Platon, Phédon passage 114

Remerciements

Monsieur le Professeur Christophe Arbus

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Je vous suis reconnaissante pour la qualité de votre enseignement, votre disponibilité, votre bienveillance et votre accompagnement tout au long de notre internat.
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Philippe Birmes

J'ai grandement apprécié vos qualités de chercheur et d'enseignant.
Je vous remercie pour l'apport théorique que vous m'avez transmis.
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Jean Philippe Raynaud

Je vous suis reconnaissante pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
J'ai grandement apprécié mon stage au sein de votre unité où j'ai appris tant sur le plan théorique, que pratique et humain.
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Docteur François Montastruc

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous suis reconnaissante pour la qualité de vos conseils, votre disponibilité, votre écoute et votre accompagnement tout au long de l'écriture de ma thèse. Merci aussi pour vos encouragements et votre soutien moral dans les moments « où on sature un peu ».
J'espère que vous pourrez lors de vos prochains travaux continuer à explorer l'univers des psychédéliques.
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur Sami Sergent

Je te remercie de m'avoir épaulée et conseillée sur l'ensemble de ma thèse. Grâce à toi, j'ai beaucoup appris. Tes conseils m'ont permis de découvrir de nouvelles perspectives de travail et de recherche, ainsi que d'élargir mon champ de pratique ! Tu as un goût particulier pour

tout ce qui sort des « sentiers académiques ». C'est une grande qualité ! J'espère avoir été digne de ce travail et pouvoir prétendre par la suite à avoir autant de bienveillance, d'humanisme et d'empathie que toi.

A mes Parents. Tout d'abord un infini merci, car sans vous je n'en serai pas là. Merci pour tout l'Amour que vous m'avez apporté depuis mon enfance. Merci pour votre soutien, merci de m'avoir encouragée (même si la tâche n'était pas toujours aisée) et d'y avoir toujours cru, merci pour vos sacrifices, merci de m'avoir épaulée dans les moments plus durs et d'avoir toujours réagi avec bienveillance et sans trop juger. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est uniquement grâce à vous et de tout cœur je vous en remercie. J'espère sincèrement vous faire honneur et pouvoir transmettre cette même force et opiniâtreté.

A ma Tante et mon Oncle. Oui, à toi, Manoëlle, ma première enseignante, celle qui m'a appris à lire à travers la merveilleuse Odyssée d'Ulysse. Ta passion pour la mythologie gréco-romaine que tu m'as transmise, a sans nul doute était un fil conducteur dans mes études et dans ma vie, alors encore une fois merci.

A mes Grands-parents maternels et paternels et au soutien des Ancêtres !

A mes Copains/copines de Dunkerque (Marine, Lucie, Elisabeth, Maxime, Baptiste, Brice, Aurore, Maxence.) Ceux avec qui j'ai grandi et qui m'ont fait grandir. Pour toutes ces années partagées, pour tous ces étés face à la Mer du Nord je vous remercie. « Jean Bart ,Jean Bart, salut à ta mémoire ».

A mes co-externes de Lille, avec qui j'ai passé mes belles années étudiantes (Elisabeth, Flore, Ingrid, Flocmi, François…) . En particulier, à toi Flore, ma co-externe de choc ! Que de fous rires mémorables qui ont permis d'aborder plus sereinement ces périodes de révision. Ton amitié m'est précieuse ! J'espère pouvoir arpenter encore longtemps les couloirs des expo parisiennes avec toi !

A mes ami(e)s de l'association de course Run In Toulouse, vous m'avez fait découvrir ce qui est devenu maintenant une passion la course mais aussi quelque chose de bien plus précieux votre belle amitié. Nos parcours endiablés dans les rues toulousaines, ces séances douloureuses mais heureuses de renforcement musculaire et de gainage, ces afterworks et j'en passe. J 'espère pouvoir partager encore beaucoup d'autres moments sportifs et festifs à vos côtés. « Courir plus pour manger plus ! »

Aux équipes médicales et soignantes de l'UMD d'Albi, de l'UF3 du CHU, de l'APJA du CHU, des pavillons Claudel et Verlaine de l'Hôpital Gérard Marchant, des Urgences du CHU, de la clinique Chaurand de l'Hôpital Gérard Marchant, et de l'hôpital de jour de la MGEN.

Aux équipes médicales et soignantes du CPAO du CGU de Sainte Anne : Vous m'avez énormément appris sur la prise en charge des états de crise et apporté une autre approche psychothérapeutique à mon travail.
A mes camarades de promotion de psychiatrie ! En particulier à toi Thomas avec qui j'ai passé deux merveilleuses années de colocation.
A toi Charlotte, mon acolyte de voyages et de sorties ! Tu es une personne exceptionnelle douée de qualités humaines. J'admire ta spontanéité et ton franc parlé.

A mes amis d'hier, d'aujourd'hui et de demain.

A ceux qui sont partis et ceux qui ne sont plus.

Aux patients.

LISTE DES ABBREVIATIONS

- CSP : Council on Spiritual Practices
- EPA : Episode psychotique aigu
- ExDs : Excited Delirium
- HPPD : Hallucinogen Perception Persisting Disorder
- HRI : Integration as Psychedelic Harm Reduction
- I.M.A.O : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
- I.O : Intra oculaire
- I.S.R.S : Inhibiteur Sélectif de la Serotine
- LSD : Lysergic diethylamide acide
- MAPS: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies
- MDMA : 3,4-méthyl énedioxy méthamphétamine
- PPHC : Phénomènes perceptuels et hallucinatoires à distance de la prise de toxiques
- P.O : Per os
- PTSD : Etat de stress post-traumatique
- THC : Tétrahydrocannabinol
- SCZ : Schizophrénie
- 5 HT : Sérotonine

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....13

METHODE 17
A) Recherche systématique ……..17
B) Critères d'éligibilité……...……...17
C) Collecte des données……..……...18
D) Définition……...…..19
E) Set and Setting…….....20

RESULTATS 21
A) Sélection des publications 21
B) Effets indésirables 22
C) Caractéristiques des populations et effets indésirables 23
D) Contexte de prise et effets indésirables ……25
E). Profil de risque en fonction des usages ……..…27
1) Usage récréatif……..27
2) Usage médical ……..29

DISCUSSION 33
A) Résumé 33
B) Concernant les autres revues de la littérature 36
C) Autour des effets indésirables d'un point de vue clinique et pharmacologique …….38
1) Trouble persistant des perceptions du aux hallucinogènes/HPPD……..38
2) Développement ou détérioration d'un trouble psychotique chronique……...44
3) Bad trip……46
4) Episode psychotique aigu /(troubles du comportement)…….47
5) Altération des perceptions en aigu et en chronique (PPHC)……...49
6) Syndrome malin des neuroleptiques……...50
7) Effet descente, téta de sevrage, dépendance et tolérance……....51
8) Détresse aiguë…….51
9) Développement ou détérioration d'un trouble de l'humeur unipolaire et bipolaire……..52
10) Syndrome sympathomimétique et autres troubles liés……....53
11) Atteinte cardiaque et vasculaire…….…55
12) Changement de personnalité…….……..56
13) Syndrome sérotoninergique……57
14) Modification hormonale……..57
15) Set and setting…….58
i. Le set……...59
ii. Le setting…….……64
iii. Etudes récentes sur l'implication du set and setting ……..…68
D) Limite de la revue de la littérature ……69

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE 75

ANNEXE 1……...……84

ANNEXE 2……...……85

ANNEXE 3……...……86

ANNEXE 4……...……89

ANNEXE 5……...……98

RESUME ……100

RESUME EN ANGLAIS ……101

Introduction :

Le LSD (lysergic acid diethylamide) est un psychédélique (terme étymologiquement dérivé du grec « qui manifeste l'esprit ») psychodysleptique [1] semi-synthétique, communément catégorisé en tant qu'hallucinogène. Le terme psychédélique a été inventé en 1956 par le psychiatre Humphry Osmond lors d'un échange avec Aldous Huxley.(1)

Cet alcaloïde appartient à la famille des tryptamines et est dérivé de l'ergot de seigle (Claviceps purpurea), qui est un parasite des céréales (notamment du blé et du seigle). Au Moyen Age, ce micromycète était responsable de l'ergotisme, appelé aussi « Feu de Saint Antoine ». Il provoquait des douleurs cutanées, des nécroses pouvant aller jusqu'à la perte des extrémités gangrénées. L'intoxication était accompagnée de troubles psychiques variés tels que des hallucinations, idées délirantes et épisodes maniaques.

En 1938, Albert Hofmann et Arthur Stoll, chimistes chez Sandoz travaillèrent sur des applications thérapeutiques de l'ergot de seigle. L'objectif était d'obtenir un analeptique utilisable notamment dans le domaine pulmonaire et obstétrique. Ils synthétisèrent alors de nombreux dérivés d'acide lysergique [2]. Le LSD fut le 25ème dérivé de l'acide lysergique , d'où son nom exact le LSD-25. En 1943, les propriétés psychédéliques du LSD 25 sont accidentellement mises en évidence par Hoffman. (2)

Le LSD a rapidement su susciter de l'intérêt, notamment pour le traitement des troubles liés à l'usage de l'alcool (3), des pathologies névrotiques (trouble de l'humeur unipolaire, état de stress post-traumatique, troubles anxieux, troubles du comportement alimentaire…). (4) Le LSD était utilisé en adjonction à une psychothérapie classique, d'orientation principalement analytique. Il était parfois défini comme un catalyseur de la psychothérapie, permettant ainsi d'accéder au contenu inconscient de la psyché (à l'origine des troubles émotionnels et psychosomatiques) et ainsi de permettre son traitement conscient.

Dans les années 60 aux USA, le sensationnalisme autour du LSD avec son usage croissant dans un cadre médical et sa popularisation au travers de la culture hippie et psychédélique, ont entrainé une augmentation de la consommation de LSD en dehors du milieu médical.(5) Le LSD est devenu le psychotrope symbolisant la contre-culture en Amérique. Il représentait une autre manière de penser et de voir le monde. Il a donc été un vecteur

[1] Substance qui perturbe l'activité psychique
[2] Acide lysergique : Précurseur de la biosynthèse de certains alcaloïdes d'ergoline

d'inquiétude pour les sphères gouvernementales. De plus, cette consommation hors de contrôle a mis en exergue la méconnaissance autour de potentiels effets indésirables sévères. Face à la controverse et à la peur, les restrictions pour l'accès au LSD ont augmenté. Le Sénat américain a inscrit en 1967 le LSD dans la catégorie I de la Convention des stupéfiants (Controlled Substances Act) arguant ainsi que le LSD n'offrait aucun bénéfice thérapeutique et que son usage était dangereux. En 1970, le LSD est totalement interdit.

Depuis les années 70, The National Survey on Drug Use and Health a reporté le LSD comme étant une « drogue majeure d'abus » dans chacune de ses études annuelles. Dès lors, la consommation de LSD a diminué sans pour autant s'arrêter. Les études sur la recherche humaine sont progressivement devenues inactives. A partir des années 90, on a relevé un regain d'intérêt à la fois dans le monde scientifique (et en particulier psychiatrique) et dans la culture populaire. En 1992, la FDA, soutenue par des associations américaines et européennes (MAPS, HRI, CSP, Fondation Beckley…) (Annexe 1) a autorisé de nouveau la recherche sur l'Homme. Depuis, des psychothérapies assistées par psychédéliques (PAP) [3] ont été initiées au Canada et aux Etats Unis, notamment grâce au soutien de puissantes associations (MAPA, HRI…) . Des études sont en cours (notamment une menée par Jim Fadiman sur le microdosage de LSD sur les troubles dépressifs et de l'humeur). (1)

Parallèlement, sa consommation à des fins récréatives n'a cessé d'augmenter notamment dans les milieux marginaux et alternatifs.(6) Une nouvelle tendance de consommateurs plus réguliers a émergé avec la pratique du micro-dosing qui consiste en la consommation répétée d'une très faible quantité de LSD à dose dite « infra-hallucinogène ». Ces utilisateurs recherchent une amélioration de leur état psychique « quête de bien être » et de meilleures performances cognitives.(7) Les nouvelles théories neurobiophysiologiques, comme celle du « modèle entropique et de la connectivité fonctionnelle » de Carhart Harris[4] , apportent une compréhension rassurante quant à son mécanisme d'action. (4)

Les recherches actuelles autour du LSD offrent des résultats prometteurs pour la prise en charge de l'anxiété des maladies de fin de vie, pour les dépressions résistantes, les troubles liés à l'usage de l'alcool, les états de stress post traumatique. (8)

[3] Sessions de psychothérapie au cours de laquelle des doses de psychédéliques sont administrées à des posologies et des fréquences variables

[4] Le LSD diminuerait de façon intense l'intégrité des réseaux cérébraux fonctionnels et augmenterait la connectivité entre les réseaux qui sont normalement dissociés (4)

En 30 ans, plus de 700 articles ont rapporté des données sur les effets indésirables et l'efficacité des psychédéliques (9). Mais aucun travail n'a été réalisé pour synthétiser les données disponibles, en particulier sur les effets indésirables.

Le LSD possède un profil pharmacologique complexe qui inclut l'activation directe des récepteurs de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Il agit principalement sur les récepteurs sérotoninergiques et en particulier en tant qu'agoniste partiel des récepteurs 5-HT2A et 5-HT2C (à l'origine principalement des modifications perceptuelles). Il se fixe par ailleurs avec une affinité moindre aux récepteurs centraux dopaminergiques D1 et D2 (activité agoniste partiel) et aux récepteurs alpha-adrénergiques (Annexe 2). Néanmoins, son action sur les voies sérotoninergiques et dopaminergiques laisse envisager un profil d'effets indésirables sur le plan psychique (à type d'hallucinations, anxiété, symptômes productifs, fluctuation thymique) et sur le plan somatique (vasoconstriction, trouble du rythme cardiaque…). En effet, le récepteur 5HT2A, cible privilégiée du LSD est retrouvé dans les cellules épithéliales et endothéliales de la plupart des tissus (cérébral, cardiaque, intestinal…). (10)

Beaucoup (1,11) suggèrent que la prise de LSD dans un cadre thérapeutique approprié et « sécure », associée à une supervision médicale optimale, induit des résultats positifs et limite le risque d'effets indésirables. L'effet purement pharmacologique serait insuffisant et il ne faudrait pas négliger les facteurs extra-pharmacologiques. C'est ce que l'on nomme le set and setting, qui se définit comme « l'ensemble et le cadre ». Le contexte mental « l'état d'esprit » (sentiments, émotions, désirs, attentes, pensées, humeur), l'état physique, social et environnemental (des conditions rassurantes avec des stimulations environnementales contrôlées : pièce calme, lumineuse, avec peu de personnes, sous une supervision contenante (médicale ou non)) dans lequel l'individu aura son expérience psychédélique, semblent primordiaux pour obtenir de meilleurs effets bénéfiques et limiter les effets indésirables.

Objectif :

L'objectif principal de ma thèse était de faire une revue de la littérature de pharmacovigilance autour des effets indésirables somatiques et psychiatriques à court, moyen et long terme de la prise de LSD.

Les objectifs secondaires étaient :

1. d'analyser si la survenue de ces effets non voulus était dépendante de l'environnement et du contexte de prise (set and setting)
2. de comparer s'il existait une différence d'effets indésirables en fonction des doses/ fréquences, des modes d'usage (récréatif ou médical) et des populations (avec ou sans antécédents psychiatriques et/ou somatiques).

Méthode

A) Recherche systématique

Des études potentiellement éligibles ont été identifiées grâce à une recherche systématique dans les bases de données de publications électroniques MEDLINE / PubMed à partir du 1er janvier 1990 jusqu'au 1er mars 2020 inclus. Un algorithme de recherche détaillé a été développé, basé sur une combinaison de concepts qui traitaient de l'exposition d'intérêt et du résultat d'intérêt : le LSD selon ses effets indésirables. Nous avons utilisé comme mots clés « Side effects », « Poisoning », « Toxicity », « Intoxication », « Harm », « Adverse reactions », « Adverse side effect », « Adverse drug reactions ». L'algorithme de recherche appliqué au LSD et aux mots clés dans MEDLINE / PubMed se trouve dans la partie Résultat A) Sélection des publications. Les publications en double ont été supprimées. Toutes les publications écrites en anglais et en français étaient éligibles pour la sélection. La recherche et la sélection des articles ont été réalisées par la spécialiste en psychiatrie et addictologie J.D[5].

B) Critères d'éligibilité

La sélection des publications potentiellement éligibles à un examen plus approfondi a été faite après lecture exhaustive du titre et l'abstract. Les articles admissibles à une revue systématique étaient des études rapportant les effets indésirables ou non voulus associés au LSD. Les effets indésirables sont définis comme un effet défavorable immédiat ou différé induit par une substance. La substance étudiée ici est le LSD pur et non ses dérivés. Cela sous-entend un certain degré d'imputabilité entre la substance et l'effet.

Les études éligibles à la revue de la littérature étaient des cas cliniques, des études observationnelles (cas-témoin, cohorte, enquête transversale) et interventionnelles (essai clinique) contenant des données originelles. Les populations étudiées dans ces études pouvaient ou non avoir des comorbidités somatiques, psychiatriques et addictives. Les études ou cas cliniques incluant des co-prises de substances pharmacologiquement actives étaient incluses.

[5] J.D Joyce DEMEY

Les revues de la littérature et les études, évaluant un autre médicament tout en signalant le risque associé au LSD, étaient exclues.
Par ailleurs, les études étaient exclues si

- Population avec âge <12 ans
- Population comportant des femmes enceintes
- Article sur les risques chez les animaux
- Article concernant des risques pour la génétique, l'embryogenèse ou la tératogenèse

C) Collecte de données

Nous avons développé un premier tableau (Annexe 3), sur les effets inattendus du LSD. Les effets indésirables étaient classés de deux façons selon qu'ils étaient retrouvés dans la population directement étudiée dans la publication ou simplement cités dans le texte en tant que référence. Nous avons catégorisé les effets indésirables en effets indésirables somatiques et effets indésirables psychiatriques selon leur nature. Ce tableau nous a permis par ailleurs de différencier les effets aigus (définis comme inférieurs à 1 semaine) de ceux chroniques (définis comme supérieurs à 1 semaine).

Nous avons ensuite travaillé autour des effets indésirables retrouvés directement au sein des populations étudiées. Nous avons pour cela identifié les caractéristiques des sujets présentant ces effets et nous avons voulu caractériser leur contexte de prise.
Nous avons pour cela établi un premier tableau (Annexe 4) qui pour chaque texte d'intérêt, rappelait l'effet indésirable, le type de publication, les caractéristiques de la population étudiée (nombre de sujets, leur sexe, âge), les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents somatiques et psychiatriques et les antécédents de consommation de substances psychoactives illicites.
Puis à l'aide d'un autre tableau (Annexe 5) évaluant le contexte de prise, nous avons cherché à récolter pour chaque texte d'intérêt le type d'usage (récréatif ou médical), la dose de LSD prise, la fréquence d'utilisation, la voie d'administration, la co-prise de toxiques et la présence ou non d'un set and setting particulier.
Dans une dernière partie, nous avons rassemblé les données des différents tableaux pour définir le profil de risque (effets indésirables et leurs durées, comorbidités

somatiques/psychiatriques, co-consommation de substances) en fonction de l'usage (récréatif/médical avec présence ou non d'un set and setting).

D) Définitions

Nous avons étudié différents effets cliniques et effets indésirables du LSD. Certains de ces effets indésirables font appel à une sémiologie particulière, qui n'a pas de consensus en termes de définition. Nous emploierons les effets indésirables suivants, définis de telle manière :

- **Syndrome sympathomimétique** : comprend une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une mydriase, une diaphorèse, et une hyperglycémie, en lien avec la stimulation du système sympathique. (10)

- **Bad trip** : état d'anxiété sévère et aiguë, survenant suite à la prise récente de LSD en phase aiguë et post aiguë (pouvant survenir dans les 48h). C'est parfois associé à de la peur/panique et/ou un état dysphorique et/ou de l'agitation et/ou des idées délirantes/paranoïaques. Il peut être accompagné d'effets pénibles ressentis dans une variété de modalités : sensorielles (illusions effrayantes), somatiques (ex : hyper-conscience troublante des processus physiologiques), psychologiques personnelles.(7)

- **HPPD (syndrome post-hallucinatoire persistant)** : trouble de la perception caractérisé par la présence de perturbations perceptuelles principalement visuelles similaires à celles produites lors de l'ingestion de substances hallucinogènes. (12)

- **PPHC (phénomènes perceptuels et hallucinatoires à distance de la prise de toxiques)** : Episode comportant des hallucinations, pseudo-hallucinations, illusions, hyperesthésies sensorielles survenant à distance de la prise de LSD de façon unique ou récurrente, sur une durée variable mais ne rappelant pas celles produites lors de la prise de LSD. (12)

Par ailleurs, dans notre revue, nous employons à plusieurs reprises la notion de gravité sous la forme d'effets indésirables graves ou non graves, qu'il convient de définir. L'article Art. R. 5141-92 3 du code de la santé publique définit un effet indésirable grave comme « un effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité ».(13)

E) Set and Setting

L'expression «Set and Setting» a été inventée par Norman Zinberg pour évoquer les conditions de prise de substances psychédéliques et leur importance au cours de l'usage de psychédéliques. Elle peut être traduite par « le contexte et le cadre ». Ce concept a été observé par Al Hubbard visitant les cérémonies au cours desquelles des chamans employaient des psilocybes au Mexique. Aujourd'hui ces termes sont largement acceptés par les chercheurs en thérapie psychédélique. (14)

«Set» est l'abréviation utilisée pour définir l'état psychique du sujet au moment de l'expérience. Cet état est la résultante à la fois des événements de son passé et de sa vie actuelle. Il est constitué des facteurs intrinsèques (souvenirs, émotions, désirs, humeur, pensées) et extrinsèques (contexte de vie, problèmes extérieurs) qui peuvent altérer sa psyché au moment de l'expérience. Il est important de le considérer car il permet de préparer l'individu à l'expérience psychédélique.

« Setting » correspond à l'environnement physique et social dans lequel l'utilisateur vit son expérience : c'est-à-dire le lieu où il l'expérimente (comprenant comme paramètres : la pièce, la musique, la lumière, le mobilier…) et les personnes qui l'entourent lors de l'expérience.

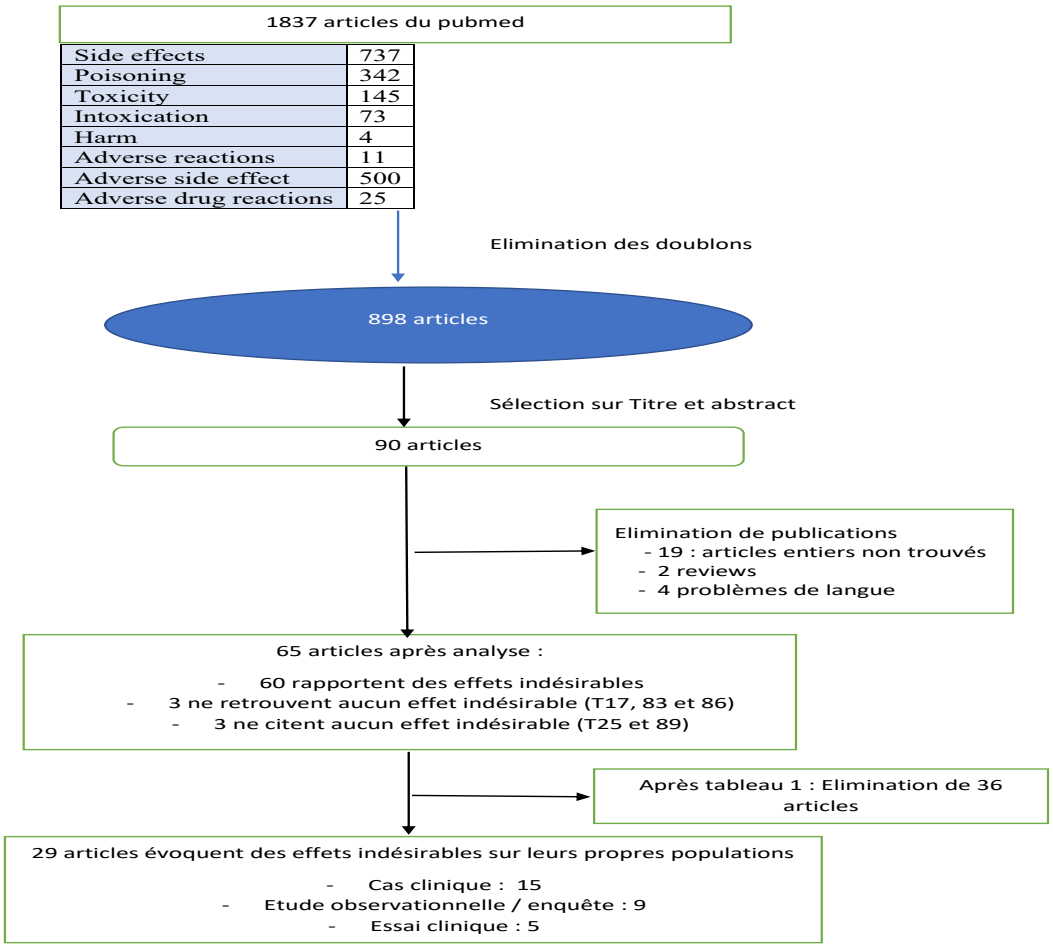
L'hypothèse du « set and setting » consiste à penser que les déterminants les plus importants sont le positionnement psychique interne (motivation, attente, intentionnalité, projet…), et l'environnement externe, pour une expérience psychothérapeutique de qualité, dans laquelle le LSD joue le rôle de « catalyseur ou de gâchette. » .(8)

Résultats

A) Sélection des publications

Après sélection des articles, nous avons travaillé sur 90 articles pour répertorier les effets non voulus du LSD. Puis à partir de ces articles, nous avons choisi d'affiner nos recherches en nous concentrant sur 29 de ces publications car celles-ci rapportaient les effets indésirables directement apparus au sein la population directement étudiée dans le texte et non donc cités en tant que référence/exemple. Parmi ces 29 publications, nous avons : 15 cas cliniques (52% des publications), 9 études observationnelles ou enquêtes (31%) et 5 essais cliniques (17%). Nous disposons de deux articles rapportant des effets indésirables différents (à court et long terme) mais se basant sur le même échantillon de population. Nous n'employons et comptabilisons les données concernant la population qu'une fois. (15,16). Donc nous ne travaillons que sur **28 populations différentes.**

Flow chart



B) Effets indésirables (Annexe 3)

Les effets indésirables étaient plutôt de nature somatique (56,3%) que psychiatrique (43,7%).

Sur le plan psychiatrique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés parmi les 90 études étaient les HPPD (21.1% des études rapportées des HPPD), le développement de phénomènes perceptuels et hallucinatoires à distance de la prise de LSD (13.3%), les épisodes psychotiques aigus (11.1%), le développement ou la détérioration d'un trouble de l'humeur uni ou bipolaire (11.1%), le développement ou la détérioration d'un trouble psychotique chronique (8.9%), le développement ou la détérioration d'un trouble anxieux (5.5%).
Ces effets indésirables étaient majoritairement chroniques (62%).

Sur le plan somatique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : de l'ordre syndromique (18%) avec principalement le syndrome sympathomimétique (13.33%) et de l'ordre neurologique (18%) avec principalement les manifestations épileptiques (6.7%) et les troubles de l'équilibre (6.7%), ainsi que les céphalées (5.6%).
Les autres effets somatiques étaient de la sphère ophtalmologique (8.8%) (Altération de la vision, et discrimination des couleurs, trouble du cône, photophobie, épithéliopathie), digestif (7.8%) (Nausées/vomissements), détresse aïgue (Intoxication aiguë/coma) (6.6%), cardio-vasculaire (5.5%) (Trouble du rythme, ischémie vasculaire périphérique, gangrène…), biologique (5.5%) (Augmentation de cortisol et de la prolactine), respiratoire (3.3%), autres (13.3%).
Ces effets indésirables étaient majoritairement aigus (63,3%).

Les effets au long cours (> 1 semaine),quel que soit le contexte de prise, étaient plutôt de l'ordre psychiatrique (HPPD, trouble psychotique chronique, trouble de l'humeur et trouble anxieux) (56,8%) que somatique (43,2%).

C) Caractéristiques des populations et effets indésirables (Annexe 4)

Nous avons travaillé sur 15 cas cliniques (52% des publications), 9 études observationnelles ou enquêtes (31%) et 5 essais cliniques (17%). Il manque certaines données dans les textes. L'absence de données est mentionnée par l'abréviation ND (Non documenté) dans les tableaux. *Pour rappel, nous avons 2 articles rapportant des effets indésirables différents (à court et long terme) mais se basant sur le même échantillon de population. Nous n'emploierons les données qu'une fois.* (15,16)*. Ce qui fait que notre travail se porte sur 28 populations différentes.*

Populations :

En nous appuyant sur les informations dont nous disposons, notre étude s'est portée sur un échantillon de 6052 personnes. Nous n'avons pas systématiquement connaissance du genre des individus. Avec les données dont nous disposons, nous avons retrouvé un sex ratio de 4,4 correspondant à 4677 hommes (81,4%) et 1069 femmes (18,6%) avec un âge compris entre 13 et 77 ans.

Nous possédons les caractéristiques socio-démographiques pour 14 des 28 populations, soit la moitié des populations.

Antécédents de troubles liés à l'usage de substances :

Dans 19 études, les sujets avaient des antécédents rapportés de consommations de substances psychoactives illicites. Dans 4 études, les sujets n'avaient aucun antécédent et dans 5 études, nous n'avons aucune donnée. Les principaux toxiques retrouvés étaient l'alcool, le cannabis et les stupéfiants sérotoninergiques (MDMA, psilocybine.).

Antécédents psychiatriques/ effets :

Puis, nous avons comparé la présence ou non d'effet(s) indésirable(s) psychiatrique(s) en fonction des antécédents psychiatriques personnels :

Nombre articles sur 28 articles	Oui	Non	ND
Antécédent(s) psychiatrique(s)	10	10	8
Présence d'effets indésirables psychiatriques	8	7	6
% d'articles de populations rapportant des effets indésirables psychiatriques en fonction de leurs antécédents psychiatriques	80%	70%	75%

Dans 80% des articles où la population relatait des antécédents psychiatriques, on a relevé des effets indésirables psychiatriques. Dans 70% des articles où la population relatait l'absence d'antécédents psychiatriques, on a relevé des effets indésirables psychiatriques. Dans 75% des articles où on a relevé des effets indésirables psychiatriques, nous n'avons aucune donnée concernant d'éventuels antécédents psychiatriques.

Antécédents somatiques/ effets :

Nous avons ensuite comparé la présence ou non d'effet(s) indésirable(s) somatique(s) en fonction des antécédent(s) somatique(s) personnel(s) :

Nombre articles sur 28 articles	Oui	Non	ND
Antécédent(s) somatique(s)	3	12	13
Présence d'effets indésirables somatiques	3	7	5
% d'articles de populations rapportant des effets indésirables somatiques en fonction de leurs antécédents somatiques	100%	58,3%	38,5%

Dans 100 % des articles où la population relatait des antécédents somatiques on a relevé des effets indésirables somatiques. Dans 58,3% des articles, où la population relatait l'absence d'antécédents somatiques, on a relevé des effets indésirables somatiques. Dans 38,5% des articles où nous avons relevé des effets indésirables somatiques, nous n'avons aucune donnée concernant d'éventuels antécédents somatiques.

Nous n'avons pas assez de données pour évoquer une tendance entre effets indésirables psychiatriques et antécédents psychiatriques et entre effets indésirables somatiques et antécédents somatiques.

D) Contexte de prise et effets indésirables (Annexe 5)

Sur les vingt-huit populations, vingt ont utilisé le LSD sur un mode d'usage récréatif (71,4%) et huit sur un mode d'usage médical (28,6%) (Anxiété de fin de vie, prise en charge de pathologie psychiatrique (trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble lié à l'usage de l'alcool) ou chez des sujets sains en guise d'investigation clinique). Parmi les études avec un usage médical de LSD, cinq bénéficiaient d'un set and setting de qualité (screening visite, description de la supervision médicale avant, pendant et après les sessions, intérêt porté à l'environnement extérieur) (17–21), deux avec un set and setting de mauvaise qualité (pas de dépistage, sélection médiocre des populations, procédure variable et non détaillée) (15,16,22). et une n'en avait pas. (23)
Les études avec un usage récréatif de LSD n'abordait pas la thématique du set and setting.

Usage :	% total des études (sur 28)
Récréatif	71,4%
Médical	28,6%
- Médical avec un bon set and setting	17,9%
- Médical avec un mauvais set and setting	7,1%
- Médical sans set and setting	3,6%

Ces études manquaient souvent de précisions et de preuves notamment concernant la composition qualitative du LSD, la dose, la fréquence d'utilisation.

- Les doses de LSD prises variaient entre 20 à 5250µg/prise avec des doses comprises le plus souvent entre 100-200µg/dose, que l'usage soit médical ou récréatif.
- Les prises se faisaient principalement per os (1 prise par voie intra oculaire (24)).
- La fréquence de prise des substances était rarement documentée.

Fréquence des prises	1	>1	ND
Nombre d'articles	10	6	12
Usage récréatif	5	5	10
Usage médical	5	1	2

Lors d'un usage récréatif, dans 25% des articles, la prise de LSD était unique. Dans 25% des articles, elle était multiple. Dans 50% le nombre de prises n'était pas documenté.

Lors d'un usage médical, dans 62,5% des articles, la prise de LSD était unique. Dans 12,5% des articles, elle était multiple. Dans 25% le nombre de prises n'était pas documenté.

Lors d'un usage médical avec un bon set and setting il semble que le LSD n'était souvent pris qu'une fois, en évitant au maximal l'adjonction d'autres toxiques médicamenteux ou non.

Lors d'un usage médical avec un set and setting de mauvaise qualité ou absent, les prises étaient multiples, la durée totale de consommation n'était pas forcément précisée mais souvent étalée sur une longue période (parfois années) avec un nombre de prises non précisé.

Co consommations de substances licites ou non

Les co-consommations de substances licites ou non étaient rapportées:

- Dans 45% des usages récréatifs
- Dans 50% des usages médicaux (avec ou sans bon set and setting)
    - Usage médical avec un bon set and setting protocolisé : 40%
    - Usage médical avec un set and setting de mauvaise qualité ou sans set and setting 66%

Co-consommation/nombre article usage	Oui	Non	ND
Récréatif	9	6	5
Médical avec un bon set and setting	2	3	0
Médical sans ou avec un set and setting de mauvaise qualité	2	0	1

Dans les substances utilisées de façon concomitante, nous avons retrouvé :

- Lors des usages récréatifs : l'alcool, le cannabis, cocaïne principalement.
- Lors des usages médicaux : certains médicaments (benzodiazépines, méthylphénidate, antipsychotiques), psilocybine principalement sans que la répartition précise ou que le dosage ne soient détaillés.

E) Profil de risque en fonction de l'usage

1) Usage récréatif

Concernant les études sur les effets non voulus du LSD au cours d'un usage récréatif, nous avons travaillé sur un total de 20 études réparties en 15 cas cliniques et 5 études observationnelles.

Parmi les données que nous possédons sur ces populations, notre travail s'est porté sur un échantillon de plus de 5387 individus âgés de 13 à 77 ans, répartis selon un sex ratio de 2,9 avec[6]

- 74.3% d'hommes (N= 2722)
- 25.7% de femmes (N = 943)

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés étaient (% de l'effet indésirable retrouvé dans les articles où l'usage du LSD était récréatif):

- HPPD (40%)
- Episode psychotique aigu (25%)
- Altération aiguë des perceptions (20%)
- Trouble ophtalmologique (20%)
- Trouble cardio-vasculaire (20%)
- Syndrome sympathomimétique (15%)
- Troubles neurologiques (15%)
- PPHC (10%)

La proportion d'effets indésirables rapportés était plus de nature psychiatrique (71%) que somatique (29%).

[6] En fonction des données sur les caractéristiques de genre que nous possédons

Nombre articles sur 28 articles		Présence	Absence	ND
Sphère psychiatrique	Nombre d'articles rapportant des antécédent(s) psychiatrique(s)	6	7	7
	Nombre d'articles rapportant des effets non voulus psychiatriques	5	7	6
Sphère somatique	Nombre d'articles rapportant des antécédent(s) somatique(s)	0	10	10
	Nombre d'articles rapportant des effets non voulus somatiques	0	3	4
Antécédent de consommation de substances illicites		13	3	4

83.3% des articles, où la consommation de LSD se faisait sur un mode récréatif et où la population avait des antécédents psychiatriques, rapportaient des effets indésirables d'ordre psychiatrique. 100% des articles, où la consommation de LSD se faisait sur un mode récréatif et où la population n'avait pas d'antécédents psychiatriques, rapportaient des effets indésirables d'ordre psychiatrique. 85.7% % des articles, où la consommation de LSD se faisait sur un mode récréatif et où nous n'avons pas de données sur les antécédents psychiatriques, rapportaient des effets indésirables d'ordre psychiatrique.

Aucun article ne faisait état d'antécédent somatique particulier.
30% des articles, où la consommation de LSD se faisait sur un mode récréatif et où la population n'avait pas d'antécédents somatiques, rapportaient des effets indésirables d'ordre somatique.40% des articles, où la consommation de LSD se faisait sur un mode récréatif et où l'on n'avait pas de données sur d'éventuels antécédents somatiques, rapportaient des effets indésirables d'ordre somatique.

Treize articles (65%) faisaient état de consommation(s) antérieure(s) de substances illicites (cannabis, alcool, amphétamines, substances psychédéliques…), quatre (20%) faisaient état de l'absence de consommation antérieure et trois (15%) n'étaient pas documentés.

Les effets somatiques étaient pour la plupart « non graves » et duraient en moyenne moins de 24h (maximum 12 jours).
Les effets psychiatriques pouvaient être plus ou moins durables avec un risque de chronicisation et avaient des répercussions fonctionnelles parfois très invalidantes.
On retrouvait rarement des données sur la posologie du produit et sa fréquence d'utilisation.
La voie d'administration était majoritairement per os, une voie d'administration était intra-oculaire.

Dans 45% des articles, il y avait une co-consommation de substances médicamenteuses ou non. Dans 30%, il n'y en avait pas. Le reste n'était pas documenté.
Aucune de ces études n'abordait la thématique du set and setting.

2) Usage médical

Concernant les études sur les effets indésirables du LSD au cours d'un usage médical, nous avons travaillé sur un total de 9 études réparties en 5 essais cliniques et 4 études observationnelles rétrospectives.
Pour rappel, deux articles se sont intéressés à la même population. Nous n'avons donc comptabilisé les caractéristiques de la population qu'une fois dans notre discussion. Les effets étant de plus dans les deux études uniquement de nature psychiatrique .(15,16)

Parmi les données que nous possédons sur les populations, notre travail s'est porté sur un échantillon de plus de 662 individus âgés de 15 à 65 ans, répartis selon un sex ratio de 6,8 avec[7] :

- 87% d'hommes (N= 381)
- 13% de femmes (N = 56)

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés étaient (% de l'effet indésirable retrouvé dans les articles où l'usage du LSD était médical) :

- Syndrome sympathomimétique 56%
- Décompensation ou développement d'une psychose chronique, trouble anxieux, trouble dépressif 45%

[7] En fonction des données sur les caractéristiques de genre que nous possédons

- Céphalées 30%
- Fatigue 30%
- Augmentation température 22%
- Troubles équilibre et marche 22%
- HPPD 22%

La proportion d'effets indésirables rapportés était plus de nature somatique (64%) que psychiatrique (36%).

Les effets somatiques étaient pour la plupart non graves et duraient en moyenne moins de 24h

Les effets psychiatriques pouvaient être plus ou moins durables avec un risque de chronicisation et avaient des répercussions fonctionnelles parfois très invalidantes.

Cinq études(17.9%) bénéficiaient d'un set and setting de qualité (screening visite, description de la supervision médicale avant, pendant et après les sessions, intérêt porté à l'environnement extérieur) (17–21) , deux de mauvaise qualité (7.5%) (pas de dépistage, sélection médiocre des populations, procédure variable et non détaillé) (15,16,22). et une n'en avait pas (3.6%) . (23)

Nombre articles sur 28 articles		Présence	Absence	ND
Sphère psychiatrique	Antécédent(s) psychiatrique(s)	BSS : 2 MSS : 2	BSS : 3	ASS :1
	Effets non voulus psychiatriques	BSS : 1 MSS : 2	BSS :1	
Sphère somatique	Antécédent(s) somatique(s)	BSS : 2 ASS : 1	BSS :3	MSS :2
	Effets non voulus somatiques	BSS : 2 ASS : 1	BSS : 3	MSS :1
Antécédent de consommation de substances illicites		BSS : 4	BSS : 1	MSS :2 ASS :1

BSS : Bon set and setting ; MSS : Mauvais set and setting ; ABS : Absence de set and setting

Antécédents psychiatriques/ effets indésirables psychiatriques :

50% des études avaient des populations avec des antécédents psychiatriques. Ces études étaient constituées de deux études avec un bon set and setting et deux avec un mauvais set and setting. 75% de ces études (avec antécédents psychiatriques) rapportaient des effets indésirables psychiatriques.50% des études avec un bon set and setting et une population avec des antécédents psychiatriques avaient des effets indésirables psychiatriques, qui étaient néanmoins rares et non graves (altération aiguë des perceptions).

Toutes les études avec un mauvais set and setting et une population avec des antécédents psychiatriques avaient des effets indésirables psychiatriques. Dans ces études, la population était constituée de sujets avec des antécédents psychiatriques variés en termes de diversité et de sévérité. Elles rapportaient systématiquement des effets indésirables psychiatriques d'intensité variable mais parfois graves (HPPD, trouble psychotique chronique, troubles du comportement...) et qui pouvaient se chroniciser.(15,16).
37.5% des études avaient des populations sans antécédent psychiatrique. Toutes ces études avaient un bon set and setting. Parmi elles, 33.3% rapportaient des effets indésirables psychiatriques, qui étaient néanmoins rares et non graves (altération aiguë des perceptions).
Une étude ne documentait pas autour des antécédents psychiatriques et ne rapportait pas d'effets indésirables psychiatriques.

Antécédents somatiques/ effets indésirables somatiques

37.5% des études avaient des populations avec des antécédents somatiques. Ces études étaient composées de deux études avec un bon set and setting et une sans set and setting. 100% de ces études (avec antécédents somatiques) rapportaient des effets indésirables somatiques. 37.5% des études avaient des populations sans antécédent somatique. Toutes ces études avaient un bon set and setting. Parmi elles, 100% rapportaient des effets indésirables somatiques. 25% des études ne documentaient pas autour des antécédents somatiques. Toutes ces études avaient un mauvais set and setting et 50% d'entre elles rapportaient des effets indésirables somatiques.

Globalement dans les études avec un bon set and setting, que la population ait ou non des antécédents somatiques, les mêmes effets non voulus somatiques étaient constatés (syndrome sympathomimétique, hyperthermie, fatigue…). Ils étaient non graves et d'une durée souvent inférieure à 24h (maximum 72h).

Dans les études cliniques avec un set and setting absent ou de mauvaise qualité, les effets indésirables somatiques étaient parfois graves et durables (plusieurs années).

Antécédents de consommation de substances psychoactives :

Dans quatre articles (50%), les patients avaient déjà consommé auparavant des substances psychoactives illicites. Toutes ces études avaient un bon set and setting. Dans une étude (12.5%), les sujets ne rapportaient pas de consommation antérieure de substances psychoactives. Cette étude bénéficiait d'un bon set and setting. Trois études (37.5%) (une sans set and setting et deux avec un set and setting de faible qualité) ne faisaient pas part de telles données.

On ne disposait donc de ce recueil anamnestique de qualité que dans les études avec un bon set and setting. Le manque de données ne permet pas de tirer de conclusion.

Effets indésirables et set and setting :

Dans les deux études où il existait un set and setting variable et mal spécifié, nous avons constaté des effets au long cours d'ordre psychiatrique et d'intensité grave. (15,16,22)

Les études cliniques avec un set and setting bien protocolisé présentaient le moins d'effets indésirables. Les effets indésirables étaient surtout d'ordre somatique (avec principalement le syndrome sympathomimétique et l'hyperthermie), de courte durée (d'une durée en général inférieure à 24h) et non graves même au sein d'une population ayant des comorbidités psychiatriques. Ces comorbidités psychiatriques étaient de nature névrotique (et non psychotique) et d'intensité légère ou modérée. De même, certains avaient des antécédents de consommation de substances illicites.(18–21,25,26)

Discussion

A) Résumé

La plupart de nos études étaient des cas cliniques (52% des publications) qui rapportaient un mode de consommation récréatif sans prise en compte d'un set and setting particulier. Les effets indésirables psychiatriques les plus souvent retrouvés étaient les HPPD (21.1%) et le développement de phénomènes perceptuels et hallucinatoires à distance de la prise de LSD (13,33.%). Ces deux effets indésirables appartiennent à la sphère des troubles des perceptions et sont très proches. Un autre effet indésirable psychiatrique fréquemment rapporté et distinct des précédents était les épisodes psychotiques aigus (11.1%). Sur le plan somatique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient le syndrome sympathomimétique (13.33%) et des symptômes neurologiques (18%) avec les manifestations épileptiques, des troubles de l'équilibre et des céphalées.

Quel que soit l'usage (récréatif ou médical), les effets indésirables étaient plutôt de nature somatique (56,3%) que psychiatrique (43,7%). Ils étaient souvent non graves (27) et de courte durée, c'est-à-dire inférieurs à 1semaine. Les effets indésirables psychiatriques étaient principalement chroniques (62%). Les effets indésirables somatiques avaient généralement une durée de vie courte (63,3%), apparaissant dans les 2h après la prise, avec un pic à 4h. Ils se résolvaient souvent spontanément de façon complète en 8-12h. (28) . Les effets indésirables sévères, c'est-à-dire durant plus de 72h ou nécessitant une hospitalisation étaient rares, mais de répercussion suffisamment importante pour être rapportés. (29).
Les effets au long cours (> 1 semaine) quel que soit le contexte de prise étaient plutôt de l'ordre psychiatrique (56,8%) que somatique (43,2%).

Les populations étaient majoritairement composées d'hommes avec un sex ratio de 4,4 dont l'âge était compris entre 13 et 77 ans.
L'usage concomitant de substances médicamenteuses ou non était assez fréquent. Nous l'avons retrouvé dans 50 % des usages médicaux et 45% des usages récréatifs. L'utilisation concomitante de substances semble majorer le risque de survenue de tels effets.

La publication de ROSS CA et al. (22) est celle qui rapportait le plus d'effets indésirables (majoritairement psychiatriques) et parfois des effets très rares. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur les cas de 320 soldats américains[8] ayant participé à des expérimentations avec du LSD, menées dans les années 50-75 par l'US Army. Elle ne fournit pas toutes les données concernant les dosages (pouvant atteindre 1400µg), la fréquence des sessions (parfois sur plusieurs années), les coprises de substances licites ou non, ainsi que les caractéristiques (âge/comorbidités somatiques ou psychiatriques) et les données concernant les effets du produit et le suivi du patient.
Nous avons relevé une diversité d'effets indésirables, en cause une absence de critères de sélection des échantillons, des protocoles mal définis, un suivi fluctuant. Le manque de données ne nous a pas permis d'imputer avec certitude ces effets indésirables au LSD.
Cette observation est cohérente avec notre hypothèse : l'absence de pré-sélection d'échantillon et de set and setting de qualité majorerait le risque de survenue d'effets indésirables.

Les études avec un set and setting bien protocolisé (17,9% des études) présentaient le moins d'effets indésirables. Les effets indésirables étaient surtout d'ordre somatique (syndrome sympathomimétique et hyperthermie) , de courte durée (moins de 72 heures) et non graves même au sein d'une population ayant des comorbidités psychiatriques.
Ces comorbidités psychiatriques, quand elles étaient présentes, étaient d'intensité légère ou modérée et de nature névrotique et non psychotique. (18–21,25,26).
Beaucoup avaient des antécédents de troubles liés à l'usage de toxiques.
Néanmoins quelques-unes de ces études comportaient un biais majeur concernant le recrutement des populations puisqu'il s'agissait de volontaires sains recrutés via des annonces. Ces sujets étaient la plupart initialement favorables à la prise de LSD et souvent non naïfs aux substances psychédéliques. (15,17,18)

Le profil de risque du LSD est variable en fonction de son indication/ usage : il était plus grave lors d'un usage récréatif. Les effets indésirables étaient à la fois de nature somatique (d'une durée inférieure à 1semaine) et psychiatrique (avec une durée souvent

[8] On aurait administré du LSD à 741 soldats américains mais nous n'avons de certitude que pour 320 d'entre eux.

supérieure à une semaine). Nous avons retrouvé plus d'effets indésirables psychiatriques lors d'un usage récréatif que médical.

Le profil de risque du LSD varie en fonction de la population. Les sujets ayant une comorbidité psychiatrique plutôt d'ordre psychotique ou des antécédents de troubles liés à l'usage de toxiques ou des antécédents familiaux de troubles psychiatriques chez des apparentés de 1er et 2ème degrés avaient un terrain plus favorable pour développer des effets psychiatriques non voulus.

Le profil de risque du LSD pourrait varier en fonction du dosage et de la fréquence des prises. Mais le manque de données de nos études ne permet pas d'observer une telle tendance. Néanmoins, le profil pharmacocinétique du LSD laisse envisager que les effets non voulus sont dose-dépendants. (10)

Globalement, le profil des sujets qui semble se dégager de nos études est celui d'un homme jeune souvent entre 20-30 ans, sans antécédent somatique ou psychiatrique rapporté, mais ayant souvent déjà consommé auparavant d'autres toxiques (alcool, cannabis, amphétamines…). Il consomme le LSD selon un usage récréatif, à des fins variables. Le produit acheté clandestinement est de qualité et de dosage souvent inconnus. Même si les doses sont souvent des doses dites standards entre 100-200µg, retrouvées aussi lors des usages médicaux. Le LSD, pris par voie orale, est souvent pris de façon concomitante avec d'autres substances en particulier l'alcool et le cannabis pour potentialiser certains effets et soulager d'autres. Ce mode de consommation ne semble pas prendre en considération l'impact du set and setting, puisqu'aucun encadrement précis ou même d'intention de contrôler l'environnement (musique, endroit sécure) dans un usage récréatif n'est rapporté dans nos études. Il serait intéressant d'étudier l'impact du set and setting dans ce mode de consommation. Actuellement, des études sont menées auprès de sujets s'adonnant à la consommation de LSD sur un mode récréatif mais supervisé (UDV union du végétal, Native American Church) dans une démarche d'introspection et d'atteinte du numéique. Nous ne disposons pas encore des résultats.

Trois études ne retrouvent aucun effet indésirable. Ces études n'ont pas été comptabilisées dans notre revue mais il semble intéressant d'y porter attention (25) (26) (30) Les publications de MUELLER F et al (25) et de CARHART HARRIS RL et al (26) sont des études cliniques randomisées en cross over menées en double aveugle. Les participants étaient des sujets sains sans antécédent somatique ou psychiatrique ou de dépendance. Les études se sont déroulées sous une supervision médicale avec un set and setting protocolisé. Seul le mode de prise variait entre ces études : (25) per os (26) IV. Il existe un biais de sélection dans ces études: en effet, les sujets participants s'étaient portés volontaires pour l'étude et certains avaient eu des consommations antérieures de substances psychédéliques. Donc ces sujets étaient plus favorables et réceptifs à la prise de LSD . Dans ces deux études, la conclusion congrue vers notre hypothèse : le set and setting limiterait les effets indésirables. La publication de WINKLER P (30) est une étude interventionnelle. Aucun effet indésirable durable n'est rapporté. Les sujets recrutés sont des scientifiques d'ex Tchécoslovaquie sans antécédent psychiatrique ni somatique ni de dépendance aux toxiques. Selon la philosophie du « Going first », ils se sont auto-administrés du LSD, sans supervision médicale ou set and setting protocolisés.

On peut donc conclure qu'un set and setting optimal tend à diminuer le risque de survenue d'effets indésirables somatiques et psychiatriques. Les sujets peuvent avoir des comorbidités psychiatriques qu'il convient d'investiguer pour voir si elles ne sont pas des contre-indications à la prise de LSD et si elles ne vont pas interférer avec les résultats de l'étude.

B) <u>Concernant les autres revues de la littérature</u>

Les autres revues de la littérature ont retrouvé les mêmes effets indésirables généraux rapportés dans notre revue et en particulier les mêmes effets somatiques (les effets psychiatriques sont moins rapportés). Mais comme elles ne s'attardaient pas sur les cas cliniques, nous n'avons pas retrouvé certains effets indésirables rares mais sévères. (10) (31) (32) (33) (34) (35) (36).

Ces revues ont des conclusions identiques quant à la durée des effets indésirables : ils étaient souvent de courte durée (<72h) hormis pour les HPPD et quelques troubles psychiatriques

(trouble délirant persistant, épisode dépressif récurrent) qui se chronicisaient ou survenaient plus tard. (27)

Concernant la différence d'effets indésirables en fonction des usages, on se rapproche des conclusions de Nichols (17): les effets indésirables observés se produisaient majoritairement dans un contexte récréatif avec des conditions suboptimales, c'est-à-dire ne privilégiant pas un bon set and setting. (32)

Dans une perspective physiologique, le LSD n'est pas toxique et est sûr quand il est pris dans un contexte médical à des doses standards. (32)
Concernant le set and setting, ces revues dressent le même bilan : une bonne présélection des sujets et un set and setting adapté permettent une nette diminution de l'incidence de tels effets, à la fois somatique et psychiatrique. (31) (35) (36) (37)

La revue de la littérature d'Abraham a démontré une grande variabilité de la réponse au LSD à la fois en interindividuel et chez un même individu à différentes périodes. Il a fait l'hypothèse que le LSD pourrait avoir un rôle précipitant dans le début de la pathologie psychiatrique sur un terrain incluant une vulnérabilité génétique à une maladie du spectre schizo-affectif/trouble de l'humeur. (35)
Fink a fait le même constat chez les patients aux antécédents de troubles psychotiques : le LSD serait un facteur de décompensation du trouble préexistant. (35). Dans cette même revue de la littérature, l'étude de Smart et Bateman a évoqué que le LSD précipiterait le risque de psychose prolongée chez des sujets au préalable « normaux ». (35)
De même, de larges méta-analyses d'études contrôlées ont trouvé que les cas de complications de maladie mentale après une exposition à un psychédélique étaient extrêmement rares (<0.1%), même chez les populations vulnérables (<0.2%) et encore plus rares si les volontaires étaient bien sélectionnés (28).
Une méta-analyse sur des populations de sujets atteints de troubles liés à l'usage de l'alcool a allégué l'absence d'effets indésirables durables et graves. Mais l'absence de set and setting majorerait le risque de survenue de ce type d'effet. (31)

Certaines revues de la littérature ne rapportent même aucun effet indésirable durable si un bon set and setting est mis en place. (33)

C) Autour des effets indésirables d'un point de vue clinique et pharmacologique

1) Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes/ HPPD (Hallucinogen Perception Persisting Disorder).

Définition

Les HPPD représentent l'effet indésirable le plus souvent retrouvé au sein de notre revue de la littérature (21,1%). Ils étaient majoritairement rapportés dans les usages récréatifs (40% des effets indésirables) et n'étaient pas retrouvés lorsque le set and setting était bien protocolisé. Le phénomène a été initialement décrit en 1954 mais n'a été reconnu comme syndrome clinique qu'en 2000 avec la publication du DSM IV TR.

Plus communément appelés flashbacks, ils représentent une entité diagnostique, définie par le DSM V (38) :

Critères du Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes (292.89) du DSM V

A- Après avoir cessé l'usage d'un hallucinogène, au moins un des symptômes perceptifs qui ont été ressentis au moment de l'intoxication par l'hallucinogène (Hallucinations géométriques, fausses perceptions de mouvement à la périphérie du champ visuel, flashs de couleur, traînées d'images lors de la vision d'objets en mouvement, persistance des images après disparition des objets, halos autour des objets, macropsie et micropsies) est à nouveau éprouvé

B- Les symptômes du critère A causent une détresse cliniquement significative ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants

C- Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale (ex : lésions anatomiques et infections cérébrales, épilepsie visuelle) et ne sont pas mieux

expliqués par un autre trouble mental (état confusionnel, démence, schizophrénie) ou par des hallucinations hypnopompiques.

Ces perturbations chroniques sont rapportées dans toutes les modalités sensorielles mais principalement celles visuelles et miment fréquemment les altérations perceptives, émotionnelles et cognitives expérimentées au cours de l'effet aigu sous substances (35) (39) . On peut ainsi retrouver comme symptômes non visuels : des synesthésies, épisodes de dépersonnalisation/déréalisation, auras.
Ces manifestations peuvent être accompagnées de signes anxieux.

Incidence

L'incidence du trouble oscille en fonction des études entre 16-57% sur l'ensemble des usagers de LSD. Cette incidence reste difficilement évaluable. Cette variation s'explique d'une part par un problème méthodologique de certaines études et d'autre part par une difficulté pour quantifier de façon fiable ces états subjectifs (29).

Délais d'apparition et durée

Il y a généralement une période latente et asymptomatique après l'intoxication initiale, avant le début des troubles. Cette période latente peut s'étendre sur plusieurs années.
La durée du trouble est variable. Il peut être spontanément résolutif ou se chroniciser (parfois sur des dizaines d'années).

Facteurs déclenchants

Les facteurs pouvant déclencher les HPPD sont l'anxiété, la fatigue, la prise de substances médicamenteuses (anesthésiantes principalement (27), anti-dépresseurs de type ISRS, antiparkinsonien, médicaments de la classe des phénothiazines) ou non (alcool, cannabis, amphétamines…), l'obscurité, les variations de lumière, les émotions. Il est à noter que les HPPD peuvent être induits intentionnellement.(12)

Concernant le risque de développer des symptômes d'HPPD, on observe souvent un substrat vulnérable sous-jacent (présence d'antécédents personnels et familiaux d'épisodes psychotiques) (40,41) **. Il semble y avoir une corrélation positive avec le nombre de consommations antérieures de LSD (3), mais sans relation linéaire dose-réponse** (42) **.**

Quelques exemples d'HPPD

De nombreuses altérations perceptuelles sont décrites sous le terme HPPD. Les utilisateurs de LSD ont en moyenne 4.8 symptômes visuels différents. (32)
Abraham a rangé, par ordre de fréquence,16 symptômes visuels des HPPD :
Pseudo hallucinations géométriques ; Perception dans les champs périphériques ; Flash de couleurs ; Intensification de couleurs ; Trailing phenomenon ; Pseudo hallucination imaginaire ; Afterimages positives; Halos autour des objets ; Macropsie ; Micropsie ; Phosphènes géométriques ; Phosphènes imaginaires ; Paréidolie (image dans l'image) ; Confusion de couleurs ; Afterimages négatifs ; Difficulté pour lire. (42)
On peut citer comme autres symptômes assez connus : AIWS (Alice in Wonderland Syndrom) , Palinopsies (43).

AIWS = Todd's syndrome (44)

Nom inspiré d'Alice aux pays des merveilles [9]. Ce syndrome consiste principalement en 4 illusions visuelles :

- Macropsie
- Micropsie
- Pelopsie [10]
- Téléopsie [11]

Il existe deux types d'HPPD : (12)

- **Type 1 (HPPD I) -** Ils sont associés à de brefs flashbacks qui sont aléatoires et de courte durée. Ce type est plus communément associé aux «auras d'avertissement» prodromiques dans lesquelles le patient rapporte des sentiments étranges ou un détachement de soi ou une perplexité qui précèdent les hallucinations réelles. Les épisodes sont brefs et ont souvent moins de répercussion que dans l'HPPD II.Le pronostic est généralement positif. L'évolution de la maladie est généralement

[9] Alice boit l'Amanita Muscaria qui contient l'alcaloïde muscarinique
[10] Objets perçus plus près qu'ils ne le sont vraiment
[11] Objets perçus plus loin qu'ils ne le sont vraiment

bénigne, et limitée à la fois en termes de durée et de gravité. Cela peut nécessiter un traitement médicamenteux, mais les résultats sont généralement bons.

- **Type 2 (HPPD II)** – Ils ont une évolution plus longue, parfois irréversible avec des répercussions fonctionnelles plus handicapantes. Le sujet perçoit souvent une perte partielle ou totale de la maîtrise du Moi. Les symptômes tendent à se chroniciser avec une intensité variable sur une période de plusieurs mois à années. HPPD II n'est souvent pas associé aux «auras»,et commence plutôt soudainement. Le pronostic est moins bon que dans HPPD I et nécessite plus souvent l'adjonction d'un traitement médicamenteux.

Diagnostics différentiels :

Les HPPD ne sont pas spécifiques au LSD : Relier les HPPD à la prise unique de LSD soulève toujours la question de l'orientation étio-diagnostique, à savoir que certains cas apparents peuvent représenter en réalité un diagnostic erroné d'un autre trouble telle une psychose à sa phase prodromale [12] ou déjà établie , un trouble épileptique, grippe A, infection mononucléosique, une migraine avec aura ou même un accident vasculaire cérébral. (40). Les HPPD peuvent être dus à de nombreuses substances médicamenteuses (TRAZODONE, RISPERIDONE, MIRTAZAPINE, TOPIRAMATE) ou non médicamenteuses (Cannabis, amphétamine et ses dérivés...). (34)

C'est pour cela, que nous avons recherché des antécédents médicaux et des usages concomitants de substances dans notre revue. Il faudrait d'ailleurs compléter en plus l'évaluation par une neuro-imagerie pour éliminer toute cause organique.

HPPD comme facteur de risque :

Pour certains auteurs, leur présence est un facteur prédictif du risque de développer un éventuel épisode psychotique aigu. Toutefois, les différences au sein des expériences visuelles et la présence ou non d'idées sur une thématique paranoïaque entre ceux qui rapportent des signes cliniques de psychose et ceux avec des symptômes d'HPPD like sont des arguments permettant une orientation du diagnostic. (40).

[12] Dysfonction des voies visuelles magnocellulaires, hypersensibilité perceptuelle

HPPD et Schizophrénie :

Des différences psychopathologiques existent au sein d'une population de patients schizophrènes ayant consommé antérieurement du LSD entre ceux qui décrivent des HPPD et ceux qui n'en ont pas.(45)

Schizophrène + HPPD/ Schizophrène – HPPD	Pas de différence pour
Score plus bas pour - Score de Syndrome négatif - Psychopathologie générale - Score PANNS Moins de consommation de cannabis Plus de bad trip	- Age de début de la schizophrénie - Délai entre prise de LSD et début du déclenchement de la phase prodromale psychotique - Age du 1er usage de LSD

Sur le plan physiopathologique, plusieurs hypothèses coexistent :

-L'hypothèse sérotoninergique est prédominante.

L'affinité du LSD pour les récepteurs sérotoninergiques post synaptiques 5HT2A des populations cellulaires localisées dans le locus coeruleus et le cortex cérébral est impliquée dans la pathogenèse des troubles des perceptions. Une théorie récente propose que le LSD se lie et entraîne le dysfonctionnement ou la destruction des petits interneurones corticaux sensibles à la sérotonine [13].

La prédominance visuelle des hallucinations relatives au LSD peut provenir de la densité élevée de récepteurs sérotoninergique dans le cortex somatosensoriel primaire. Les HPPD phénomènes peuvent être reliés à une défaillance des messages inhibiteurs normaux sur un circuit visuel activé. Cela peut finalement provoquer une perturbation des mécanismes neurologiques normaux responsables de la filtration des stimuli inutiles dans le cerveau. De plus, la récidive à long terme des hallucinations qui peuvent être observées après l'arrêt du stimulus pourrait être le résultat d'une sensibilisation qui apparaît après une exposition au LSD. (24) (42) (43)

[13] Ils ont une entrée sérotoninergique et une sortie inhibitrice, souvent GABA médié.

-Cette hypothèse neurobiologique rejoint les théories macroscopiques: Les HPPD résulteraient d'une altération du nucléus géniculé latéral (LGN), situé dans le thalamus et associé aux voies des perceptions visuelles via les effets neurotoxiques du LSD. Le LSD entraînerait une désinhibition des processus visuels[14], à l'origine de troubles visuels récurrents, malgré tout réversibles. (41) (44)
Plus précisément, le LSD pourrait causer des dommages limités à court terme et réversibles du LGN conduisant à un dysfonctionnement :

- Des cellules parvocellulaires du LGN qui moduleraient la perception des formes et contours/figures➔ macro/micropsie.
- Des cellules magnocellulaires du LGN qui moduleraient la perception du mouvement des objets fixes ➔ pélopsie et téléopsie.

-Pour certains, les HPPD pourraient être dus à des vulnérabilités individuelles déclenchées par l'exposition aux substances psychoactives (plusieurs classes pharmacologiques usant de mécanismes autres que sérotoninergiques peuvent en provoquer).(40)

-Pour d'autres, ils sont liés à une adaptation anormale à l'obscurité. Ils ne seraient pas pathologiques. Mais ils seraient une production des processus normaux de la mémoire et devraient être classés comme des troubles dissociatifs atypiques(46).

- D'après Strassman, les HPPD pourraient être conceptualisés comme survenant parmi un continuum temporel dans lesquels ils pourraient être vus comme des récurrences transitoires de certains aspects de l'expérience originale. (24)

Prise en charge :

La prise en charge des HPPD est purement symptomatique. En 1ère intention, on donne souvent des benzodiazépines. D'autres médicaments sont efficaces (45) comme les agonistes alpha2 adrénergiques pré-synaptiques tels que la CLONIDINE, PERPHENAZINE, CLONAZEPAM. Certains anti-psychotiques peuvent exacerber à leur introduction les HPPD comme l'HALOPERIDOL (24).Les médicaments de deuxième intention comprennent la

[14] Donc un traitement cortical anormal

NALTREXONE, les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants. Ceux-ci sont particulièrement utiles dans le traitement de l'HPPD II avec des troubles anxieux associés (12)

Les HPPD sont donc un effet indésirable à rechercher systématiquement du fait des répercussions fonctionnelles majeures et de notre capacité à les prendre en charge.
Dans notre étude, c'est l'effet indésirable que nous avons retrouvé le plus fréquemment. Il semble apparaître le plus souvent lors d'un usage récréatif sans set and setting. L'imputabilité directe du LSD est souvent remise en question par des co-consommations de substances licites ou non notamment de cannabis. On a constaté, par ailleurs, dans d'autres revues que l'incidence des HPPD semble être beaucoup plus faible dans des contextes thérapeutiques ou de recherche avec un set and setting soigné, que dans le contexte d'une utilisation récréative illicite qui peut inclure les confusions de la polyconsommation de substances et des troubles psychiatriques non dépistés. (47–50)

2) Développement ou détérioration d'un trouble psychotique chronique

La principale inquiétude du corps médical concernant le LSD est le risque de développement d'un trouble psychotique chronique. Le LSD a longtemps été utilisé en psychiatrie comme modèle explicatif de la symptomatologie productive de la schizophrénie. Il est l'un des effets indésirables psychiatriques le plus fréquent de notre étude (8,9%) et a les répercussions les plus invalidantes.
D'après Cohen et Dittman, les cas de complications de maladie mentale après une exposition à un psychédélique étaient extrêmement rares (<0.1%), même chez les populations vulnérables (<0.2%) et encore plus rares si les volontaires sont sélectionnés (26). Ces estimations sont anciennes. Où en sont les connaissances actuelles ?

Les facteurs de risque pour développer une psychose prolongée sont : (46)

- Utilisation répétée de LSD
- Trouble psychique sous-jacent (psychose, trouble de l'humeur bipolaire) ou des traits de personnalité type schizoïde, schizotypique, paranoïaque
- Situation provoquant de l'anxiété

Il existe des théories sur la probable neurotoxicité du LSD au long terme (37) :

1) Sur un modèle animal, à des concentrations de LSD standards équivalentes pour l'Homme, le LSD provoquerait des vasospasmes dans les artères cérébrales, entraînant des évènements hypoxiques répétés.
2) Le LSD se lie aux mêmes neurorécepteurs que ceux impliqués dans l'expression des troubles psychiatriques neurodégénératifs. Il est agoniste partiel des récepteurs 5HT2A et 5HT2C, tandis que les antipsychotiques atypiques sont jugés en partie efficaces du fait de leur effet opposé.
3) Les anti-dépresseurs de type ISRS diminuent ou bloquent l'intoxication du LSD et pourrait diminuer/améliorer les HPPD, suggérant que le LSD pourrait causer un conflit neurotoxique réversible ou irréversible sur le système sérotoninergique central.

De plus, le score P.S.I[15] du LSD est élevé et renforce l'idée que le LSD est un puissant psycho-mimétique, équivalent aux propriétés psychomimétiques du cannabis.(26)
La plupart de nos résultats suggère que le LSD accélère le début de l'entrée dans la psychose et peut effectivement déclencher la maladie chez des sujets vulnérables avec une personnalité pré-morbide. La récurrence de ces épisodes psychotiques sans LSD est assez courante chez ces patients aboutissant à un trouble psychotique autonome. (51)
Il semble que les personnes qui éprouvent de telles réactions, ont un terrain prémorbide aux maladies mentales. Cependant, on ne sait pas si la précipitation de la psychose chez ces individus sensibles représente une réaction psychotique qui ne se serait jamais produite en l'absence d'utilisation de LSD, ou si elle représente un début plus précoce d'une pause psychotique qui se serait inévitablement produite. (48,52)

Par ailleurs, il serait un facteur de risque de décompensation chez des patients aux antécédents de troubles psychotiques. En effet, des patients avec des antécédents psychiatriques, ont développé un trouble psychotique (16) ou ont vu leur trouble psychotique antérieur sous-jacent se détériorer (15), suite à la prise de LSD dans un contexte médical, mais avec un set and setting de mauvaise qualité. Le LSD semble être un catalyseur du trouble psychotique sur un substrat initial vulnérable.

[15] Index de Symptômes Psychotique like

Pour Cohen (1960), lors de l'administration de LSD sous supervision médicale, les réactions prolongées de plus de 48 heures étaient légèrement plus fréquentes chez les patients sous psychothérapie que chez les participants sans comorbidité psychiatrique, mais toujours relativement rares, se produisant à un taux de 1,8 réaction prolongée pour 1000 patients. (47) **Un soin particulier à l'exclusion de ces patients psychotiques devra être apporté dans le cadre de l'usage médical de LSD, en l'absence d'études physiologiques et cliniques complémentaires.**

3) Bad trip

Ces réactions n'ont pas été rapportées de façon fréquente dans nos études (3,33%). Plusieurs explications à cela : le manque de consensus autour de la définition et les confusions probables avec d'autres entités diagnostiques comme :

- l'anxiété aiguë
- Les épisodes psychotiques aigus,
- Le fait que ce soit un effet indésirable peu sévère, de courte durée, spontanément résolutif et relativement connu par le public. Donc de ce fait moins rapporté par les sujets (multiples biais).

Il n'y a pas de relation entre réaction de panique et la fréquence utilisation de LSD. Ces réactions de panique semblent être liées à l'état psychologique du sujet et l'environnement dans lequel le LSD est pris (46) d'où l'importance d'un bon set and setting. Néanmoins, bien que cet effet soit anodin, il semble y avoir une corrélation positive entre la survenue de Bad trip et le risque de développer ultérieurement des HPPD au sein d'une population psychotique.(45). Une attention particulière et une délivrance d'information au sujet se présentant dans un établissement de soins devront être apportées.

Prise en charge :

La prise en charge initiale consiste d'abord à éliminer un éventuel diagnostic différentiel, qui aboutirait à une prise en charge hospitalière (Hypoglycémie, intoxication ou

sevrage à d'autres toxiques, traumatisme crânien, syndrome cérébral organique, hypoxie, pathologies endocriniennes, troubles ioniques, trouble de l'adaptation, épisode psychotique, infections, décompensation bipolaire ou d'un trouble de la personnalité).

Pour cela, il faut prendre les constantes, faire un dextro (voir un bilan sanguin) et rechercher les co-intoxications, comorbidités et traumatismes concomitants.

Dans le même temps, protéger le patient, en le mettant dans une pièce calme et sécure, loin des stimulations environnementales. Démarrer les techniques de « Talk down » pour rassurer le sujet autour de ses peurs et angoisses. Si l'anxiété est trop importante, ou s'accompagne d'agitation, une benzodiazépine de type DIAZEPAM peut être délivrée. Certains ont rapporté l'utilisation de bloqueurs adrénergiques pour traiter les signes hyperadrénergiques de l'intoxication au LSD. Mais ceux-ci sont généralement contrôlés par l'utilisation de benzodiazépines.(11)

La plupart du temps, l'état mental s'améliore progressivement en 2-4h. Si la désorientation temporo spatiale ou les hallucinations persistent, il est essentiel de réaliser une imagerie cérébrale. (46)

4) Episode psychotique aigu /(Troubles du comportement)

Comme toutes drogues psychodysleptiques, le LSD peut entraîner des épisodes psychotiques aigus, résolutifs ou pouvant se chroniciser. La frontière avec le Bad trip est mince.

La fréquence des symptômes psychotiques retrouvés lors des intoxications aiguës au LSD ayant nécessité une hospitalisation aux urgences est de 20,9%. (53).

Physiopathologie des effets psycho mimétiques :

Les effets stimulants du LSD apparaissent en 2 phases :(54)

- 1ère phase : implique les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A.
- 2ème phase : implique les récepteurs dopaminergiques D1 et D2.

Nichols a suggéré que les effets secondaires non liés au récepteur sérotoninergique 5HT2A du LSD peuvent être au moins partiellement responsables des troubles comportementaux.
Selon lui, l'état paranoïaque peut être dû au stimulus discriminatoire dopaminergique retardé du LSD, qui produit cette hyperactivité retardée. (55) (56)

Excited Delirium (ExDs):

Les nombreux cas de trouble du comportement agressif retrouvés dans notre revue (7.8%) sont peu exhaustifs. Les cas manquaient de description clinique. On ne sait pas s'ils se manifestent dans un contexte délirant. Dans ce cas, ils pourraient être catégorisés comme des « excited delirium » (délire excité), également connus sous le nom de délire agité. Ils se manifestent par un délire, une agitation psychomotrice et une diaphorèse.(32).
Ils ont été décrits pour la 1ère fois par Welti et Fishbain et ont été présentés comme une intoxication fatale à la cocaïne : les patients avaient une paranoïa intense et aiguë, accompagnée d'auto et hétéroagressivité nécessitant une contention forcée.
Ce syndrome est maintenant connu pour survenir suite à l'usage de substances psychoactives autres que la cocaïne. (32).
L'examen post mortem cérébral des sujets a montré une perte caractéristique du transporteur dopaminergique dans le striatum chez les consommateurs chroniques de cocaïne décédés suite à un ExDs. L'explication physiopathologique pour le développement des ExDs pourrait être un excès de stimulation dopaminergique dans le striatum, ce qui congrue avec la théorie de Nichols sus-citée. (32).
L'excited delirium diffère du bad trip dans le sens où le bad trip n'est pas censé inclure un épisode de comportement violent ou agressif.
Même dans des conditions non supervisées et non préparées, les réactions au LSD se compliquant de comportement auto/hétéroagressif sont rares.

Episode catatonique :

L'épisode psychotique aigu peut être accompagné d'un syndrome catatonique. Mais on ne rapporte pas de catatonie seule sans trouble psychotique associé. (57).
Il n'y a pas de cas avéré de catatonie organique d'origine toxicologique sous LSD.

Prise en charge :

Les antipsychotiques tels que la RISPERIDONE ou l'HALOPERIDOL semblent efficaces pour diminuer les symptômes psycho mimétiques (58)

5) Altération des perceptions en aigu et chronique (PPHC)

Le LSD est un puissant psycho mimétique (26). Il est à l'origine de troubles perceptuels principalement des illusions, voire des pseudo-hallucinations, c'est-à-dire des perceptions altérées à partir d'objets réels (déformation de lignes, couleurs…). Les illusions et pseudo-illusions surviennent à la dose de 0,5-1 µg/kg (46).

De nombreux utilisateurs illicites de LSD signalent de brèves anomalies visuelles survenant après des effets aigus. Mais ce n'est que pour une petite minorité d'utilisateurs que ces effets sont suffisamment troublants ou perturbants pour être considérés comme cliniquement significatifs et justifier le diagnostic de HPPD. (12)
De nombreux utilisateurs illicites considèrent ces effets subcliniques comme bénins et agréables (12,48)

Les PPHC dans notre définition ne rappellent pas les altérations perceptuelles vécues lors de la prise de LSD. C'est en ce point principal que les PPHC diffèrent des HPPD.
Le LSD n'est pas censé produire d'hallucinations, au terme stricto sensu, c'est-à-dire, des perceptions sans objet réel. Plus qu'une question sémiologique, c'est la question sociologique qui s'ouvre autour du « trip hallucinogénique », recherché par les consommateurs, à la fois à des fins euphorisantes et pour atteindre une altération de la conscience (voyage mystique ou introspectif, état de transe, atteinte du numéique).

D'un point de vue physiologique :

Le LSD produit un déficit sensitivo-moteur proche de celui observé dans la schizophrénie et perturbe l'inhibition pré-impulsionnelle. (38)
Via son affinité très élevée pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 et son affinité plus faible pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT1D, localisés principalement dans le

néocortex, les noyaux du tronc cérébral et l'amygdale, le LSD entraînerait un influx glutamatergique à l'origine des altérations visuelles, connues sous le nom de « trip hallucinogénique » (56). D'un point de vue médical, ces altérations sont pathologiques mais puisqu'elles sont un effet recherché, pouvons-nous les catégoriser en tant qu'effet indésirable ou non voulu ?

La chronicisation de ces phénomènes semble être liée aux mécanismes neurotoxiques sus- cités dans la partie IV-C-1) HPPD. De même la différence entre ces PPHC et HPPD est parfois difficile à distinguer dans les cas traités dans nos études, d'autant qu'il s'agit majoritairement de description de cas cliniques avec un manque certain d'exhaustivité.

Prise en charge :

Il faut éviter les phénothiazines car elles favorisent leurs résurgences. En 1ère intention, privilégier le DIAZEPAM, et s'il s'avère inefficace, proposer de l'HALOPERIDOL PO 5-10mg, voire l'association des deux molécules. (58)

6) Syndrome malin des neuroleptiques

Le LSD peut induire un syndrome malin des neuroleptiques. Ce syndrome se manifeste par une rigidité extra pyramidale, une hyperthermie, une altération de la conscience ainsi qu'une hyperactivité neurovégétative. Il serait dû à la libération aiguë de dopamine suite à la prise de médicaments de la famille des phénothiazines ou butyrophénones, ou encore de cocaïne.

Ici le LSD agit sur les récepteurs dopaminergiques dans un second temps et pourrait induire une libération massive de dopamine. (29).

Il semble important de ce fait d'éviter l'association du LSD avec certains anti dépresseurs tels que les ISRS et IMAO.

7) Effet descente, état de sevrage, dépendance et tolérance

Le LSD ne provoquerait pas de syndrome de sevrage et n'entraînerait pas de dépendance psychique ou physique (46). Cette absence de dépendance peut être expliquée par la faible influence du LSD sur les systèmes dopaminergiques. (59)
Le LSD n'a jamais été une substance retrouvée dans des consommations chroniques du fait d'une tolérance d'installation rapide aux effets comportementaux (et non aux effets autonomiques). Même si actuellement, une communauté de micro-dosers apparaît, aucun cas de dépendance n'a été répertorié pour l'instant. Cette tolérance disparaît rapidement. La diminution de densité de récepteurs sérotoninergiques 5HT2A peut expliquer le développement d'une tolérance aiguë au LSD. (10)

Une cross tolérance rapide notamment avec la psilocybine et la mescaline, médiée par leur récepteur sérotoninergique commun 5HT2A a été retrouvée. (28) (54).

Seul l'article de F BECK autour du film « The substance » de M WITZ évoque rapidement un possible effet désagréable de descente (60). Cet effet de descente peut être expliqué par l'état dysphorique généré dans les suites de la prise par un « de-pattering »[16] et un traitement des biais cognitifs et émotionnels.

8) Détresse aiguë

Une question sociétale et politique concernant le LSD était de savoir s'il était toxique au point d'être mortel. Comme le disait Paracelsus (61) « Toutes les substances sont des poisons. Il n'y en a aucune qui n'est pas un poison. Le bon dosage différencie un poison d'un remède ».

A des doses très importantes, le LSD peut entraîner des intoxications sévères voire des overdoses même si de tels cas sont rares si non associés à d'autres substances.(62)
Klock et al (63) a décrit les cas de huit individus ayant pris par voie nasale du LSD. Ils ont été retrouvés dans un état comateux sévère et ont nécessité une hospitalisation. Aucun effet

[16] Déschématisation

résiduel n'a néanmoins été retrouvé. La concentration plasmatique de LSD était très élevée : 1000 à 70000µg/100mL. Le LSD semble moins nocif sur le plan toxicologique que d'autres substances. (20)

Néanmoins, dans nos articles, nous avons trouvé des cas de sujets décédés suite à la prise de LSD .A dose thérapeutique, la consommation de LSD est bien tolérée. Seulement 2 morts suspectes liées à des overdoses ont été rapportées dans la littérature datant de 1977 et 1985. Les cas de décès semblent surtout en lien avec des troubles du comportement suite à des altérations du jugement, une perte de contact avec la réalité, et des distorsions perceptuelles, ne leur ayant pas permis d'avoir une réaction appropriée face à une situation de danger. Ces cas n'imputent donc pas les décès à la toxicité directe et démontrable du LSD. (64)

Récemment, la littérature scientifique a malheureusement impliqué la toxicité du LSD dans cinq cas de mort soudaine. En réalité, un regard plus appuyé met en évidence que deux de ces morts sont dues à des ingestions massives de LSD, deux autres à des agitations psychiques ayant nécessité une contention physique malgré des doses de LSD standards et le dernier décès fait suite à une hyperthermie extrême, causée en réalité par un substitut au LSD (25i-NBOMe). (32)

Les mécanismes de décès sont mal définis. Ils pourraient être dus à des crises hyper adrénergiques et/ou des arrêts respiratoires médiés par le système nerveux central. (46). Le LSD à des doses standards ne semble donc pas avoir une toxicité directe mais peut chez certains sujets plus vulnérables et dans un mauvais contexte de prise provoquer une altération du jugement à l'origine de troubles du comportement, parfois mortels

9) Développement ou détérioration d'un trouble de l'humeur unipolaire et bipolaire

La question autour de cet effet fait débat surtout que le LSD pourrait être utilisé pour cette indication (tout au moins pour les troubles unipolaires de l'humeur) à des fins thérapeutiques. C'est un bénéfice/risque qu'il faut évaluer.

Dans notre étude, cet effet était retrouvé à 11,1% mais surtout sur des populations ayant déjà des antécédents psychiatriques et uniquement lors d'usage récréatif ou médical mais sans set and setting protocolisé. (15) (16)

Les altérations de l'humeur peuvent être secondaires à une modulation fondamentale des qualités cognitives.
Certaines observations cliniques suggèrent la possibilité que du matériel psychique inconscient puisse être activé pendant les séances sous LSD. Un tel matériel, s'il n'est pas correctement travaillé et intégré psychologiquement, peut entraîner des difficultés psychologiques de nature non psychotique, telles que des émotions négatives et des symptômes psychosomatiques, perdurant au-delà de la session. (65)
Bien que ces observations n'aient pas été examinées expérimentalement, elles méritent d'être prises en considération. Le soutien interpersonnel des moniteurs de session avant, pendant et après les sessions minimisera tout effet psychologique indésirable durable.

Par ailleurs, certains mécanismes bio psychopathologiques (action sérotoninergique, mécanisme cathartique ou d'abréaction, accès facilité aux émotions, à un insight intellectuel ou émotionnel) peuvent expliquer ces troubles. Néanmoins, les populations de ces études avaient des comorbidités psychiatriques. Nous ne disposons d'aucune donnée sur des populations sans antécédent psychiatrique. Une prudence est donc de mise sur le risque de développer un trouble de l'humeur, même chez des sujets sans comorbidités psychiatriques. (15)

10) Syndrome sympathomimétique et autres troubles liés

Nous avons retrouvé fréquemment, de façon temporaire et peu intense la survenue d'un syndrome sympathomimétique (13,33%). Il se définit par une tachycardie (souvent sinusale), une hypertension (parfois hypotension), une mydriase, des tremblements, une agitation, des convulsions et une hyperglycémie. Les complications principales sont cardio-vasculaires de nature ischémique avec l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Ces effets apparaissent dès une dose seuil de 0.5 à 1µg/kg. (20)

Physiopathologie :

L'action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2, adrénergiques alpha 1 et 2, impliqués dans la régulation de la pression artérielle stimulerait le système sympathique

central. (56). Même à des doses standards légères et dans un environnement contrôlé médicalement, on observe ce phénomène (32) .
Cependant dans le bad trip, on observe aussi une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une diaphorèse via l'activation du système nerveux sympathique. Mais cette activation résulterait de l'anxiété, de la peur intense, de l'agitation ou des hallucinations déplaisantes (27).
Par ailleurs, il existe, entre les individus, des changements contradictoires dans les concentrations plasmatiques d'adrénaline suite à la prise de LSD. Cela peut refléter les différentes expériences psychologiques individuelles induites par le LSD. (20)
Les effets indésirables pourraient donc être causés par la réaction psychologique au LSD.
De plus, pour Sokoloff, l'augmentation de la pression artérielle et l'hémoconcentration peuvent toutes deux être expliquées par l'augmentation de l'activité motrice des patients sous LSD. Donc l'effet du LSD sur la pression artérielle est complexe du fait d'une composante physiologique sur les vaisseaux sanguins, sinus carotidiens, les systèmes cardiaque, musculaire, nerveux central et respiratoire et d'une composante comportementale et psychologique (10).
Les effets sympathomimétiques durent 12h et sont dose-dépendants. (20)

Il semble donc important de l'utiliser avec précaution auprès des populations atteintes de pathologies cardio-vasculaires ou d'hypertension artérielle.(21)

<u>Prise en charge :</u>

La prise en charge de ces effets peut être faite par des benzodiazépines, qui agissent sur la formation réticulée et luttent contre les poussées adrénergiques (58)

Par ailleurs, la survenue de nausées/vomissements est fréquemment rapportée via la liaison du LSD aux récepteurs dopaminergiques D2 et D3 ainsi que sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, 5HT2A/2C, 5HT3 et 5HT4. (56)

11) Atteinte cardiaque et vasculaire

Sur le plan cardiovasculaire, le LSD est un cardiostimulant et entraînerait des troubles du rythme, en particulier des tachycardies sinusales, des arythmies supra-ventriculaires, de l'hypertension artérielle et un risque accru d'infarctus du myocarde. (34)
Cela ne semble pas être médié par ses effets adrénergiques et sympathiques relativement légers.

En réalité, le LSD, dérivé de l'ergot de seigle, entraînerait des variations des taux de sérotonine, à l'origine d'un phénomène d'agrégation plaquettaire. Cette coagulation anormale pourrait aboutir à la formation de caillot, lui-même à l'origine de vasospasmes artériels et des complications cardiovasculaires centrales et périphériques de type ischémique similaires à celles retrouvées dans l'ergotisme. (34) (66).
Ces effets seraient potentialisés par l'activité agoniste alpha adrénergique et prostaglandinergique.

Il semble judicieux de contre-indiquer le LSD chez les patients souffrant de troubles cardio-vasculaires ou d'anomalie hématologique.

Signes cliniques de l'ischémie au cours de l'ergotisme :

- Perte des pouls périphériques
- Déficit sensitivo-moteur du membre
- Œdème
- Progression vers une gangrène sèche et perte de membre spontanée consécutive.

Comme les manifestations de l'ergotisme incluent aussi des convulsions, on peut prêter par extrapolation des propriétés épileptogènes au LSD, ce qui congrue avec les éléments rapportés dans le tableau 1. (trouble épileptique 6,7%)

12) Changements de personnalité

Depuis la découverte du LSD, il subsiste autour de cette substance diverses croyances et mythes plus ou moins fondés. De nombreuses expérimentations notamment aux USA auprès de soldats américains ont été menées pour savoir si le LSD pouvait entraîner des modifications durables de la personnalité.(22)

La revue de la littérature de Mangini M (3) fait état d'articles datant des années 60-70 mettant en garde contre des modifications importantes de personnalité. En réalité, était assimilé à des changements de personnalité, tout ce qui allait à l'encontre du modèle sociétale de l'époque. On parlait de « l'aliénation des sujets consommateurs de LSD », alléguant une perte d'intérêt et de compétitivité concernant ce qui faisait les valeurs de la société de l'époque, c'est-à-dire le travail et la famille. C'est en s'appuyant en partie sur cette hypothèse, que le Sénat américain a interdit la commercialisation, puis l'usage de LSD dès 1967.

Néanmoins, ces hypothèses s'appuient sur des études scientifiques :

En 1966, COHEN a décrit le comportement « dyssocial » comme un des troubles non psychotiques reconnus qui pourrait compliquer l'usage de LSD. (22)

Dans nos études, les changements de personnalité sont assez difficiles à décrire et on manque souvent d'éléments notamment autour de l'état pré morbide des individus.

De notre côté, nous constatons chez des patients avec des personnalités bien intégrées et sans comorbidité psychiatrique, que l'usage répété de LSD a pu entraîner des changements permanents de personnalité.(46). Est-ce en lien avec la substance elle-même ou avec des processus psychodynamiques (abréaction, retraitement de souvenirs, résolution de problème, processus cathartique, gestion des émotions, mise en perspective, traitement des biais) que le LSD a catalysé ?

De même, si l'on se rapporte au cas clinique de ce jeune homme de 16ans, sans antécédent psychiatrique retrouvé, qui est devenu émotif, agressif et intolérant à la frustration après des prises chroniques de LSD. Peut-on réellement attribuer ce changement à la substance ou est-ce le déroulé normal de sa psychopathologie ? (67). Cette temporalité est difficile à objectiver.

Le LSD a pu d'une façon générale prouver sa capacité à modifier les traits de personnalité.(19) Même si le mécanisme n'est pas démontré avec certitude. L'hypothèse actuelle est que ces changements de traits de personnalité pourraient être dus aux effets

neurobiologiques du LSD et à l'activation globale des connectivités fonctionnelles des réseaux de repos, qui accélèrent et approfondissent le processus psychothérapeutique : c'est le modèle entropique de Carhart Harris. (53)
Il y a alors une perturbation de l'homéostasie du système psychologique de l'individu, résultant en une rupture avec les habitus psychologiques fixés, les mécanismes de défense et les modèles de pensée enracinés, donc le « de-pattering »[17] , c'est-à-dire la déschématisation (théorie cognitiviste).(18)

13) Syndrome sérotoninergique

Le LSD peut effectivement entraîner un syndrome sérotoninergique par son action sur les récepteurs sérotoninergiques post synaptiques 5HT1A et 5HT2A, mais cela nécessite des doses relativement élevées : 400-1000µg/kg.

Prise en charge :

Les agonistes partiels 5HT1A (BUSPIRONE, IPSAPIRONE, GEPIRONE) peuvent empêcher le LSD d'induire un syndrome sérotoninergique (54).

Il faut éviter d'associer le LSD aux antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou inhibiteur de la monoamine oxydase car ils favorisent l'apparition du syndrome sérotoninergique.

14) Modification hormonale

Dans certaines études, le LSD augmente les concentrations plasmatiques de cortisol et prolactine, car ce sont des marqueurs de l'activité sérotoninergique.(21).
Néanmoins ces augmentations ne provoquent pas de manifestations endocrinologiques telles qu'un syndrome de Cushing ou des signes d'hyperprolactinémie.

[17] Déschématisation

15) Set and setting

Au vu des résultats retrouvés dans notre revue, on retient qu'un bon set and setting peut limiter de façon considérable la survenue d'effets indésirables et leur sévérité. (19). Beaucoup d'effets indésirables semblent être dus à des réactions psychologiques au LSD, c'est- à-dire une réponse physiologique et une réponse du système nerveux central aux expériences psychologiques, qu'il tente de réguler.

Initialement, la thérapie psychédélique par LSD était proposée sous deux puis trois formes :

- **Modèle psycholytique :**
  - Répandu en Europe
  - Petites doses répétées sur des sessions fréquentes dans le cadre d'une thérapie souvent d'orientation psychanalytique.
  - But : Améliorer le processus psychothérapeutique standard par un relâchement de l'esprit facilitant l'exploration du matériel psychique réprimé. (69)

- **Modèle psychédélique.**
  - Répandu aux Etats Unis et au Canada
  - Doses importantes de LSD sur quelques sessions, associées à des séances de psychothérapie sans LSD.
  - But : Faire un travail autour des processus cognitifs, intégrer des situations ou sentiments difficiles et restructurer la personnalité.

Modèle psychédélytique :

- Combinaison des 2 approches psycholytique et psychédélique.
- Mise en place par Alnaes et Grof dans les années 70.
- Elaboration autour de production de l'inconscient avec de faibles doses de LSD, et travail psychédélique en séance individuelle avec de plus fortes doses de LSD.
- C'est l'approche la plus moderne. Elle a déjà été utilisée dans des études pilotes (comme par exemple pour une étude suisse de la SAePT entre 1988 à 1993). Ces premières études sur le LSD ont permis d'établir une règle fondamentale qui est la

même pour tous les psychédéliques : **l'importance cruciale du cadre thérapeutique pour induire des résultats positifs.** (66)

Actuellement on utilise davantage dans les travaux de recherche le modèle de la thérapie psychédélique.
Il semble que pour permettre un set and setting optimal, un protocole précis des différents temps thérapeutiques doit être défini au préalable. C'est ce que nous allons établir ici.

a) Le set (Sélection, dépistage et rencontre du sujet)

Personnel de l'étude

Nous utilisons le terme « moniteur » pour désigner les membres du personnel qui seront avec le participant dans la salle de session pendant l'expérience.
On ne peut sous –estimer l'importance du choix et de la relation interpersonnelle entre les moniteurs et le sujet lors de l'étude. Cela peut influencer, sans nul doute, la réponse d'un volontaire à un hallucinogène. (70)
Les moniteurs doivent avoir été formés afin de reconnaître les signes cliniques et psychologiques des effets non voulus potentiels du LSD et d'initier une prise en charge appropriée (formation au yoga, méditation, techniques de « Talk down »). Ils doivent en outre posséder des qualités dans les relations humaines et être à l'aise devant les manifestations habituelles et recherchées de l'utilisation de LSD (état de conscience altéré).
Nous recommandons la présence d'au moins deux moniteurs (un moniteur principal et un moniteur assistant) pendant les séances d'administration de LSD afin que le volontaire ne soit jamais seul. On préconise que le moniteur principal de chaque participant soit un psychiatre ou un psychologue clinicien (avec dans ce cas, un infirmier diplômé d'état comme moniteur assistant).
La présence des deux sexes peut favoriser un sentiment de sécurité.

1er entretien :

Le 1er temps est un temps d'accueil et de rencontre entre le superviseur et le sujet. Cet espace a une triple fonction :

- Présenter au sujet l'étude, le LSD et le protocole thérapeutique (mode de prise, effets recherchés, déroulé des sessions, précautions…) afin d'obtenir dans un second temps son consentement éclairé.
- Créer les prémisses d'une relation de confiance essentielle.
- Evaluer si le sujet répond aux indications et aux critères de non-exclusion de l'étude.

Le superviseur réalisera une anamnèse détaillée. Il s'agit de vérifier que le sujet remplit les indications du traitement par LSD et ne présente pas de contre-indications au traitement, ainsi que de commencer à aborder l'histoire de vie du sujet, utiles pour les séances.

Les contre-indications au LSD sont.

- Antécédents actuels ou passés, personnels ou familiaux (apparenté au premier ou second degré), de troubles psychotiques (schizophrénie ou autres) ou de troubles de l'humeur bipolaire. (51) (57).
- Antécédents personnels de troubles de la personnalité de type anti-sociale, schizoïde ou schizothymique. (51) (57).
- Antécédent personnel de trouble de la personnalité de type état limite : cela ne semble pas être une contre-indication absolue mais dans les prémisses de la recherche autour du LSD, cela semble pour l'instant peu indiqué.
- Score élevé pour les traits de personnalité de rigidité et de labilité émotionnelle (71)
- Antécédents de dépendance aux substances psychoactives licites ou non. (25)
- Ne pas être sous l'influence d'un autre psychotrope ou ne pas être en sevrage.
- Consommation récente < 3 mois de toxiques.(59)
- Consommation récente <1 semaine d'alcool
- Ne pas consommer plus de 10 cigarettes par jour (25)
- Pathologie cardiaque, vasculaire ou neurologique (13)
- Trouble hématologique / coagulation
- Migraines graves (basilaires, hémiplégique) (23)
- Age <18 ans
- Femme sans moyen de contraception efficace
- Grossesse en cours ou allaitement
- Difficulté à pouvoir avoir un suivi régulier et rapproché.

- Pas d'autre(s) médicament(s) (Wash out de 15jours) notamment avec les anti dépresseurs de type ISRS, tricycliques et IMAO , médicament(s) anti-psychotique(s) comme l'HALOPERIDOL et le thymorégulateur LITHIUM.) (10)
- Certains compléments alimentaires (T hydroxytryptophane, millepertuis…)

Ce premier entretien sera complété par un examen médical complet associé à un bilan sanguin exhaustif (NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique et rénal, béta HCG, cortisol) ainsi qu'une recherche des toxiques urinaires et un ECG à 12 dérivations, voire un EEG.
Des entretiens psychiatriques approfondis devront être réalisés afin de vérifier que le patient présente les critères d'inclusion et de non-exclusion psychiatriques et d'explorer les vulnérabilités psychiques sous-jacentes (c'est-à-dire évaluer son fonctionnement psychologique par le biais de l'utilisation de la SCID par exemple). (72)
Un bilan psychologique préalable est conseillé. Ce bilan a deux finalités :

1) Connaître l'état psychologique actuel du sujet, puisque les effets du LSD sont très dépendants de l'état émotionnel et affectif du sujet.
2) Déceler certains traits de personnalité sous-jacents chez des sujets qui seraient alors moins enclins à participer à de telles expériences :

- Personnalité état limite notamment celle à construction psychotique, plus sujette à des hallucinations ou des épisodes de déréalisation/ dépersonnalisation ou avec une mauvaise compréhension de leur fonctionnement.
- Personnalité schizoïde, schizothymique, paranoïaque (risque de développement d'un trouble psychotique aigu ou chronique) .
- Psychopathologie révélant une faiblesse de l'égo.
- Traits de rigidité et de la labilité émotionnelle importants au motif que ceux-ci sont significativement associés à des expériences négatives pendant l'action hallucinogène et pendant des états de conscience altérés non pharmacologiquement .(71)
- Faible capacité d'introspection ou de compréhension de leur fonctionnement.

Selon la nature de l'étude, il peut être approprié d'exclure également les personnes souffrant d'autres troubles psychiatriques. À moins que l'étude ne soit conçue pour répondre

spécifiquement à une question pertinente sur un trouble psychiatrique spécifique, notre conseil est de sélectionner une population en bonne santé mentale.

Une évaluation du risque suicidaire devra compléter l'examen. Un terrain sujet à de telles idéations n'est pas une contre-indication absolue mais devra nous faire porter une attention particulière compte tenu du risque de lever de certaines inhibitions sous substances et donc de passage à l'acte.

Assorti à ces visites médicales et psychologiques, ce temps sera un espace pour créer une relation interpersonnelle de confiance entre le sujet et le moniteur principal de la session. Tout d'abord, en se penchant ensemble sur un examen approfondi du formulaire de consentement. Le moniteur principal prendra connaissance avec le sujet du guide de procédure. Ce guide doit expliquer dans un langage simple et clair les différents effets qui peuvent résulter de l'administration de LSD (cf tableau plus bas) et les différentes étapes avant, pendant et après les sessions.

La prochaine étape de la préparation des sujets consiste à organiser une série de réunions entre les moniteurs et les bénévoles afin de créer une relation de confiance.

L'une de ces réunions préparatoires doit avoir lieu dans la salle où la session sera réalisée pour que le sujet prenne connaissance avec l'environnement physique et puisse avoir quelques repères. Au cours de ces réunions préparatoires, les moniteurs apprennent à mieux connaître le sujet, discutent autour d'éléments de sa sphère privée (connaître son enfance, son parcours, ses relations sentimentales passées et actuelles, celles passées et actuelles avec sa famille et ses pairs, ses désirs, ses craintes, ses croyances.) afin de nouer une relation de confiance et de pouvoir apaiser le sujet lors de l'expérience en cas de réactions anxieuses ou de peur. Celles-ci sont en lien ou non avec l'émergence de pensées refoulées, qui font parfois écho à des aspects significatifs de sa vie, dont il faut préalablement avoir connaissance.

Lors de ces réunions préparatoires, un temps doit être consacré à détailler avec précision la procédure de l'étude: c'est-à-dire les différents temps (A quelle heure arriver, durée de la session, précautions avant, pendant et après la session, prévoir un tiers pour se faire raccompagner à la fin de la session ou sinon passer une nuit sur le lieu de l'expérience), quel(s) type(s) de test/épreuve/questionnaire il passera. Ainsi qu'une discussion détaillée de l'éventail possible d'expériences pouvant être rencontrées pendant et après l'administration de LSD.

Cette gamme d'expériences comprend : (68)
–Modifications perceptuelles telles que des illusions visuelles, une intensification des couleurs, des changements proprioceptifs (par exemple, son corps peut sembler gigantesque ou minuscule) et des synesthésies
-Altération des émotions (intensification des émotions, labilité émotionnelle, anxiété, peur, paranoïa, panique…)
-Altération de la perception du temps et de l'espace
-Dissolution des frontières de l'Ego
-Résurgence d'évènements oubliés ou de souvenirs traumatiques
-Emergence de pensées refoulées/ Abréaction
-Catharsis

Les volontaires devront recevoir des conseils sur la façon de gérer les expériences difficiles, d'essayer de rationaliser ces ressentis et de prendre conscience qu'elles s'arrêteront une fois les effets du produit dissipés.
Un guide d'information détaillé sur le LSD peut être donné.
Assorti à ces visites médicales, il semble opportun de proposer au sujet de participer à un groupe de parole avec des personnes qui ont déjà expérimenté le LSD. Les gens sont souvent plus réceptifs à ce type de partage d'expériences. Ils se sentiront rassurés et plus libres de poser des questions.

<u>Avant la session :</u>

Une hospitalisation de deux semaines avant la session LSD pourrait permettre d'apporter un cadre plus sécure pour le patient. Il sera alors dans un environnement calme, à l'écart des facteurs de stress extérieurs.
On pourra aussi l'aider au sevrage de toutes les substances médicamenteuses ou non (On conseille un wash out de 14 jours au moins).
Certains médicaments peuvent modifier les effets d'un hallucinogène et, par conséquent, les personnes qui prennent ces médicaments doivent être exclues de l'étude. (Cf tableau Interactions médicamenteuses avec le LSD).
De plus, nous conseillons d'éviter certains compléments alimentaires en vente libre et d'exclure ceux qui prennent des substances potentiellement problématiques (par exemple, le

5-hydroxytryptophane et le millepertuis peuvent affecter la fonction sérotoninergique). Il faudra l'interroger lors de l'anamnèse médicamenteuse.(11)

Interactions médicamenteuses avec le LSD (56)

- La CHLORPROMAZINE à haute dose diminue les effets indésirables induits par le LSD, mais ne modifie pas la production de délire ou des hallucinations.
- Les anti-dépresseurs de type ISRS et IMAO utilisés de façon chronique diminuent les effets du LSD et majorent le risque de syndrome sérotoninergique.
- L'administration chronique d'antidépresseurs tricycliques et de lithium et l'administration aiguë d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et du médicament antipsychotique HALOPERIDOL potentialisent les effets du LSD.

Au cours de l'hospitalisation, le sujet devra s'abstenir de consommer des toxiques dont l'alcool. Un prélèvement à la recherche des toxiques urinaires pourrait être effectué avant chaque session. Il convient aussi d'éviter certains excitants comme la caféine et le chocolat 8 heures avant. (25).
Si ces conditions sont réunies, on peut considérer que le set est alors de bonne qualité.

b) Le setting

Une attention particulière doit aussi être prêtée au setting.
L'environnement physique pendant les séances est extrêmement important pour assurer la sécurité des participants à deux égards.
Premièrement, un environnement esthétique peut réduire la probabilité de détresse psychologique aiguë. En effet les réactions de panique semblent être liées à l'état psychologique du sujet et aussi à l'environnement dans lequel le LSD est pris (35).
Deuxièmement, l'environnement doit être conçu en tenant compte des changements perceptuels et de la désorientation qui peuvent se produire pendant l'expérience. Ainsi, tout objet potentiellement dangereux doit être enlevé.

Nous conseillons comme facteurs de sûreté :

- Présence de deux moniteurs formés qui restent dans la même pièce que le sujet tout au long de l'expérience.
  Un des moniteurs doit avoir des qualifications médicales.
  Les deux superviseurs doivent avoir de bonnes compétences relationnelles et être formés aux techniques de « Talk down » mises au point par la HAFMC. (Haigh Ashbury Free Medical Clinic).(33)
- Lieu sûr de prise (dans une pièce calme, éviter les étages, escaliers à proximité, objets potentiellement dangereux, veiller à une bonne luminosité de la pièce, limiter les expositions à des bruits, éviter les zones de passage dans la pièce, penser à des commodités à proximité (toilettes)..)
- Mobilier dans la pièce : pièce épurée et confortable avec un espace pour s'allonger
- Privilégier une musique calme, sans parole, si un fond sonore est souhaité
- Eviter d'être interrompu (30)
- Eviter le stress environnant (30)
- Pas de privation sensorielle
- Confiance dans les moniteurs de session (déjà avant la séance) (30)
- Sentiment de sûreté
- Que le sujet soit conscient que l'expérience est bien une expérience (30)
- Avoir une bonne santé mentale (30)
- Présence de matériel de monitorage à disposition (tensiomètre, ECG…) et d'un kit thérapeutique facilement accessible (benzodiazépines…)

Il s'agit de proposer une substance de qualité contrôlée et de dosage connu. (46) Comme les moniteurs de session auront développé une relation de confiance avec le participant au préalable, ils devront être les seules personnes à interagir avec le volontaire au cours de l'expérience.

On attribue au LSD la fonction de catharsis. Dans ce contexte, il est possible d'être confronté à des émotions/pensées/expériences intensifiées, perturbant ainsi la capacité d'un individu à faire face à une situation difficile (18). L'équipe soignante doit être en mesure de rassurer le sujet, ce qui amoindrit les risques de survenue des effets indésirables psychologiques/psychatriaques et somatiques.

Si le sujet devient anxieux, on privilégie en premier lieu les techniques de talk down. Ce sont les volontaires de l'HAFMC qui ont développé ces techniques. Ils ont en effet observé que les effets du LSD sont dépendants de l'environnement physique et social.(73)
Ces techniques ont été reprises par la Rock Medecine Care Programme de Bill Graham [18].
Selon leur protocole, ils dépistaient et triaient les sujets. S'ils n'avaient pas de signes de détresse physique ou de comorbidités somatiques, ils étaient amenés dans une pièce calme, loin de la foule, appelée « station spatiale » puis rassurés par les soignants. (33)
Si malgré les stratégies de désescalade, la détresse psychologique aiguë et les altérations du jugement persistent, on peut délivrer des traitements médicamenteux en privilégiant dans un premier temps des benzodiazépines (DIAZEPAM 10mg).
Des médicaments antipsychotiques (comme la RISPERIDONE et l'OLANZAPINE) devront être disponibles en cas d'épisode psychotique aigu. Cependant, certaines études ont suggéré que bien que les médicaments antipsychotiques réduisent le comportement productif par sédation, leur utilisation peut être problématique. En effet, les effets peuvent être brusques, désagréables et intenses et leur utilisation peut entraîner des problèmes psychologiques ultérieurs. (46) (65)
De plus, il a été démontré que le prétraitement avec l'HALOPERIDOL exacerbe les effets psychotiques du LSD en phase initiale. (46)

➔La sécurité des bénévoles doit avoir la priorité sur les procédures scientifiques, même si cela interfère avec la collecte des données.

Durant la session, les moniteurs doivent essayer de rentrer régulièrement en interaction avec le sujet pour questionner son bien être psychologique.
Il est préférable que les moniteurs collectent les propos des sujets pendant la séance, pour en discuter à distance avec eux, pour que les sujets ne soient pas tentés d'analyser les processus psychiques pendant l'expérience et de trop communiquer lors des états de conscience altérés.
La musique semble favoriser l'expérience. En effet la plupart des cultures qui utilisent des plantes ou champignons pour la guérison ou pour des expériences enthéogènes, proches de

[18] Qui se tenait lors des concerts de rock (sorte de « Croix rouge »).

celles rapportées sous LSD, l'emploie afin de faciliter la transition d'un niveau de conscience à un autre et pour améliorer le sentiment de sécurité en fournissant un soutien non verbal. (74)

Une fois les effets aigus du LSD estompés, le participant doit être remis aux soins d'un proche, qui acceptera de rester au moins la nuit à ses côtés et qui aura été au préalable informé des effets post-aigus du LSD et du soutien à apporter. Sinon le sujet pourra rester au centre de recherche pour la surveillance. Il faut informer le sujet d'éviter toute conduite automobile ou toute activité potentiellement dangereuse dans les 24h suivantes. De plus, les patients doivent pouvoir joindre leur moniteur dans les 24h suivant la session.

<u>Après la session :</u>

Après la session, il faudra proposer une ou plusieurs réunions post-session (généralement le lendemain) entre le moniteur principal et le participant pour s'assurer la stabilité psychologique et donner au volontaire la possibilité de discuter des pensées ou des sentiments éprouvés lors de la session. (11)

De plus, il faudrait proposer entre les sessions de prise :

- Des visites régulières avec un médecin psychiatre
- Des visites régulières avec un médecin somaticien
- Des temps de psychothérapie sans prise de substances psychoactives
- Des groupes de parole.

But : Déceler des effets non voulus et dissiper certaines craintes.

Le solide soutien interpersonnel des moniteurs de session avant, pendant et après les sessions minimisera tout effet psychologique indésirable durable.

Rationnel : Certaines observations cliniques suggèrent la possibilité que du matériel psychologique inconscient puisse être activé pendant les séances. Un tel matériel, s'il n'est pas correctement travaillé et intégré psychologiquement, peut entraîner des difficultés psychologiques de nature non psychotique, telles que des émotions négatives et des symptômes psychosomatiques, durant au-delà de la session. (65)

A la fin du traitement, un temps de conclusion devra être proposé avec le moniteur. Une consultation avec un psychiatre et une consultation somatique évalueront les bénéfices du

traitement et repéreront d'éventuels effets non voulus. Il faudra informer de la possibilité de survenue d'effets non voulus et donner les coordonnées des services vers lesquels il pourra être orienté.

Il faut proposer au sujet, même à distance de la prise de LSD, un moyen de joindre un superviseur (centre téléphonique…) et qu'on puisse lui proposer un espace d'écoute et de rencontre s'il en ressent le besoin.

c) Etudes récentes sur l'implication du set and setting :

Le Docteur Carhart Harris, dans un article de 2018, sur « Les psychédéliques et l'importance essentielle du contexte » (75) , a proposé des bonnes pratiques sur la recherche psychédélique. Il a suggéré une nouvelle feuille de route pour optimiser les modèles de traitement des patients . Il a introduit le terme générique de « contexte » pour « set and setting » utilisé dans le modèle de traitement psychédélique actuel. Il a proposé dans l'article que les propriétés de neuroplasticité de la sérotonine et l'agonisme du récepteur 5-HT $_{2A}$ en particulier, « rendent l'expérience psychédélique exceptionnellement sensible au contexte ».

La recherche visant à isoler et à comprendre les variables clés liées au contexte et à l'expérience psychédélique n'a pas été effectuée, probablement du fait de problèmes éthiques et pratiques.
On pourrait concevoir des études utilisant uniquement de faibles doses d'un psychédélique (microdosage). Dans ce cas, l'utilisation d'un contexte sous-optimal est faisable et moins controversée car, on ne sait pas à quel point le contexte est important dans le microdosage. Par conséquent, la conception d'une étude contrôlée pour tester l'impact du contexte sur les résultats microdosage serait utile dans un premier temps. Le site géré par le Psychedelic Research Group de l'Imperial College de Londres, PsychedelicSurvey.com, a lancé une enquête auprès des utilisateurs de psychédéliques. Ceux qui envisagent de prendre un médicament psychédélique peuvent s'inscrire sur le site Web pour recevoir des sondages à des moments stratégiques avant et après leur expérience. En rassemblant ce type de données, l'équipe de recherche a obtenu des informations précieuses sur la façon dont les gens se sont

préparés à leur expérience psychédélique (le contexte) et sur les expériences à court et à long terme qu'ils ont vécues.
Les conclusions de l'enquête n'ont pas encore été publiées mais on connait quelques résultats. Par exemple, pour limiter la survenue d'évènements psychologiques tels les bad trips, il a suggéré que :

- Le sujet doit être entouré d'individus de confiance
- Le sujet doit avoir une intention claire pour l'expérience
- Avoir l'expérience dans un cadre thérapeutique
- Se sentir prêt à « lâcher prise »

D) Limite de la revue de la littérature

Il semble que le LSD puisse être utilisé de façon sécure dans une étude clinique contrôlée mais produit quand même des effets de stimulation sympathomimétique significatifs (21) . Le LSD dans une perspective physiologique n'est pas connu pour être toxique et semble sûr quand il est pris à des doses standards (50-200 µg) au cours d'un usage médical avec un bon set and setting protocolisé.(32). Cependant, les conclusions des résultats de notre revue de la littérature sont fondées sur des données non exhaustives. Notre revue n'a pas respecté complètement les méthodes PRISMA et nos études incluaient de nombreuses limites méthodologiques telles que :

- Etude de cas anecdotiques
- Absence de double aveugle
- Manque de participants contrôles
- Taille de l'échantillon
- Manque de placebo
- Critères d'évaluation mal définis
- Mauvaise sélection des patients
- Mauvaise conception de l'étude
- Manque de suivi suffisant
- Absence de set and setting
- Manque de données concernant la qualité et quantité de LSD ingéré

- Co-ingestion d’autres substances licites ou non

Il est aussi difficile de distinguer les effets du LSD, des effets des autres toxiques ou du traitement psychologique administré. L’imputabilité psychologique n’est pas toujours aisée. Des outils comme L’échelle de Naranjo « Adverse Drug Reaction Probability » peuvent aider à montrer le rôle du LSD comme facteur de causalité (76).

Au final, on peut dire que le LSD présente un risque mais on ne dispose pas d’études observationnelles assez robustes. Il faudrait inclure davantage de patients et proposer un suivi plus systématique.
La validité externe de nos résultats est difficilement extrapolable à la pratique clinique.

Conclusion

L'interdiction du LSD est la conséquence des inquiétudes des gouvernements occidentaux dans les années 50-60. Le LSD était associé au mouvement de contre-culture. Il était perçu comme une substance non contrôlable, à laquelle diverses propriétés/croyances ont été attribuées (modification de la conscience, sérum de vérité, altération durable de la personnalité).

Il a fait l'objet dans le contexte socio-politique de l'époque à la fois de fascination et de sensationnalisme « substance espoir pour la société, capable d'ouvrir les portes de l'esprit et de l'inconscient », stimulant l'imaginaire de tous. Il a aussi beaucoup inquiété les sphères dirigeantes. Dans le contexte de « Warfare psychochimique », il était considéré comme une arme anti-personnelle non létale, capable de contrôler la pensée. (33)

Par ailleurs, les préoccupations sanitaires quant aux risques de développer un trouble psychiatrique ou de manifester des conséquences somatiques (overdose, coma) ont favorisé son interdiction définitive en 1967. (1,69)

Actuellement, ce qui freine les gouvernements à autoriser de nouveau les essais cliniques et son autorisation de mise sur le marché, ce sont les nombreux scandales médicamenteux passés et actuels (thalidomide, vague des opioïdes…). Les gouvernements se méfient de plus en plus de la commercialisation de médicaments qui n'ont pas montré leur totale innocuité et qui sont associés aux « drogues », donc à un risque de dépendance et surtout de scandale politique. Néanmoins, il faut aussi se méfier des médicaments « populistes », mis trop vite sur le marché sous la pression de la population avec un risque d'usage hors AMM conséquent, en lui prêtant une sur-efficacité, fondée sur un enthousiasme disproportionné.

Actuellement on ne sait pas déterminer quels sont réellement les effets bénéfiques et le profil de risque du LSD. Il y a des espoirs en termes de bénéfices, qu'il s'agit d'évaluer selon les standards de l'Evidence Based Medecine. Mais ma revue de la littérature souligne par ailleurs qu'il existe de nombreux risques parfois graves et durables (HPPD, trouble psychotique chronique, PPHC, ischémie vasculaire périphérique, syndrome sérotoninergique…)

L'incidence des effets indésirables au LSD est basse quand les individus (à la fois volontaires sains et sujets avec des comorbidités psychiatriques) sont préalablement ciblés, sélectionnés, préparés, supervisés et suivis.(37). Le profil de risque est variable en fonction de l'utilisation du LSD et est différent en fonction des populations et de la dose et fréquence employées.

Dans notre revue de la littérature, ce qui ressort comme effets indésirables les plus fréquents sont les HPPD, les PPHC, les états psychotiques aigus, le syndrome sympathomimétique et les troubles neurologiques Les effets indésirables somatiques sont généralement de courte durée et rapidement résolutifs. Les effets psychiatriques peuvent plus se chroniciser et entraîner des répercussions du fait des effets neurotoxiques du LSD.

On retrouve pour ces effets indésirables des facteurs de risque comme :

- Usage récréatif
- Dosage trop important
- Comorbidités psychiatriques
- Contexte psychologique défavorable
- Association à d'autres substances médicamenteuses ou non
- Non supervision médicale/mauvais set and setting.

Toutes ces remarques sont limitées car ce sont des études pour la plupart réalisées dans des conditions suboptimales avec de nombreuses limites. On ne connaît souvent pas les doses ni la fréquence de la prise de LSD, ni les comorbidités des patients. (biais de sélection, biais cognitif)

Nous avons constaté que le set and setting était important pour limiter ces effets non voulus et que le choix des sujets notamment lors de l'évaluation anamnestique était primordial. Les effets sont dépendants de la subjectivité du sujet et sont en interrelation avec son terrain psychobiologique d'origine génétique et psycho développemental. Néanmoins nous manquons encore d'éléments.

Il existe donc un risque, qui doit être correctement évalué selon les standards pour être prévenu, maîtrisé ou surveillé par un bon set and setting protocolisé.
La maîtrise du risque pourrait passer par le protocole (IV-C)14) que je présente.

Il faudrait le réévaluer de manière rigoureuse, et cela permettrait peut-être de déstigmatiser le LSD ou renforcer l'idée que c'est un produit dangereux à ne pas utiliser.

Il semble donc utile pour une meilleure investigation des effets du LSD de proposer des études standardisées plus robustes avec certains critères :

- Thérapie standardisée et protocolisée
- Diagnostic spécifique du patient avant le traitement
- Utilisation de groupe contrôle placebo (avec un placebo actif)
- Vrai double aveugle pour évaluer les catégories diagnostics et les améliorations du patient
- Assignation randomisée des patients aux options thérapeutiques
- Utilisation de mesures strictes pour évaluer les patients pour contrôler les effets indésirables somatiques et psychologiques à court et long terme (3) (59)
- Consentement éclairé avec une information spécifique sur les bénéfices/risques
- Importance de la mise en place d'un follow up (suivi)
- Séparer l'effet psychologique de celui pharmacologique
- Mettre en œuvre un protocole sans biais de sélection chez le personnel ou les participants

Nous vous proposons des guidelines pour les prochaines études :

- Critère de sélection patient
- Hospitalisation préalable des sujets (rupture avec les facteurs de stress extérieur, groupe de parole, échange, création d'une alliance avec les superviseurs, wash out)
- Dose usuelle 50-200µg/prise et des prises espacées
- Supervision médicale
- Set and setting défini avec les facteurs de sûreté détaillés plus hauts.
- Eviter les interactions avec des substances médicamenteuses ou non.

Reconnaître des garanties de sécurité appropriées et conservatrices élevées contribuera à assurer la poursuite des travaux de recherche sur le LSD chez l'Homme dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. Neuropharmacology. 1 nov 2018;142:200-18.

2. Hofmann A. LSD, mon enfant terrible. Gris Banal; 1989. 206 p.

3. Mangini M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research. J Psychoactive Drugs. déc 1998;30(4):381-418.

4. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. Clin Pharmacol Ther. févr 2017;101(2):209-19.

5. Novak SJ. Second thoughts on psychedelic drugs. Endeavour. 1998;22(1):21-3.

6. Données épidémiologiques récentes sur les drogues illicites en France : prévalence et conséquences sanitaires des consommations, disponibilité et qualité des produits – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: http://www.academie-medecine.fr/donnees-epidemiologiques-recentes-sur-les-drogues-illicites-en-france-prevalence-et-consequences-sanitaires-des-consommations-disponibilite-et-qualite-des-produits/

7. Anderson T, Petranker R, Christopher A, Rosenbaum D, Weissman C, Dinh-Williams L-A, et al. Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook. Harm Reduction Journal. 10 juill 2019;16(1):43.

8. Sueur C, Benezech A, Deniau D, Lebeau B, Ziskind C. Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Revue de la littérature. Partie 2. 1993;35.

9. Chambon Olivier. La médecine psychédélique [Texte imprimé]: le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes / Dr Olivier Chambon. Paris: les Arènes; 2009. 396 p.

10. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. CNS Neurosci Ther. 2008;14(4):295-314.

11. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. J Psychopharmacol (Oxford). août 2008;22(6):603-20.

12. 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.

13. Cas grave indus ANMV.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/Cas%20grave%20indus%20ANMV.pdf

14. Pollan M. How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence. New York: Penguin Press; 2018. 480 p.

15. Larsen JK. LSD treatment in Scandinavia: emphasizing indications and short-term treatment outcomes of 151 patients in Denmark. Nord J Psychiatry. oct 2017;71(7):489-95.

16. Larsen JK. Neurotoxicity and LSD treatment: a follow-up study of 151 patients in Denmark. Hist Psychiatry. 2016;27(2):172-89.

17. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. Neuropsychopharmacology. 2016;41(11):2638-46.

18. 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 (Oxford). janv 2015;29(1):57-68.

19. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. J Nerv Ment Dis. juill 2014;202(7):513-20.

20. Dolder PC, Schmid Y, Steuer AE, Kraemer T, Rentsch KM, Hammann F, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. Clin Pharmacokinet. oct 2017;56(10):1219-30.

21. 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.

22. Ross CA. LSD experiments by the United States Army. Hist Psychiatry. déc 2017;28(4):427-42.

23. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. Am Fam Physician. 15 févr 2018;97(4):243-51.

24. Lo D, Cobbs L, Chua M, Young J, Haberman ID, Modi Y. "Eye Dropping"—A Case Report of Transconjunctival Lysergic Acid Diethylamide Drug Abuse: Cornea. oct 2018;37(10):1324-5.

25. 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. 04 2017;7(4):e1084.

26. 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.

27. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. J Psychopharmacol (Oxford). 2018;32(12):1286-94.

28. Thompson JP. Acute effects of drugs of abuse. Clin Med (Lond). avr 2003;3(2):123-6.

29. Bakheit AM, Behan PO, Prach AT, Rittey CD, Scott AJ. A syndrome identical to the neuroleptic malignant syndrome induced by LSD and alcohol. Br J Addict. janv 1990;85(1):150-1.

30. Winkler P, Csémy L. Self-experimentations with psychedelics among mental health professionals: LSD in the former Czechoslovakia. J Psychoactive Drugs. mars 2014;46(1):11-9.

31. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychopharmacol (Oxford). juill 2012;26(7):994-1002.

32. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? Forensic Sci Int. mars 2018;284:141-5.

33. Smith DE, Raswyck GE, Davidson LD. From Hofmann to the Haight Ashbury, and into the future: the past and potential of lysergic acid diethlyamide. J Psychoactive Drugs. mars 2014;46(1):3-10.

34. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. Heart. juin 2000;83(6):627-33.

35. Abraham HD, Aldridge AM. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. Addiction. oct 1993;88(10):1327-34.

36. Nichols DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). ACS Chem Neurosci. 17 2018;9(10):2331-43.

37. Halpern JH, Pope HG. Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? Drug Alcohol Depend. 1 févr 1999;53(3):247-56.

38. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique d... | Elsevier Masson [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294743382.html

39. Batzer W, Ditzler T, Brown C. LSD use and flashbacks in alcoholic patients. J Addict Dis. 1999;18(2):57-63.

40. Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E, Erowid F, Robertson LC. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: a Web-based questionnaire. Drug Alcohol Depend. 1 mars 2011;114(1):61-7.

41. Gaillard M-C, Borruat F-X. Persisting visual hallucinations and illusions in previously drug-addicted patients. Klin Monbl Augenheilkd. mars 2003;220(3):176-8.

42. Abraham HD. Visual phenomenology of the LSD flashback. Arch Gen Psychiatry. août 1983;40(8):884-9.

43. Kawasaki A, Purvin V. Persistent palinopsia following ingestion of lysergic acid diethylamide (LSD). Arch Ophthalmol. janv 1996;114(1):47-50.

44. G Lerner A, Lev-Ran S. LSD-associated « Alice in Wonderland Syndrome »(AIWS): A Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) Case Report. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2015;52(1):67-8.

45. Lev-Ran S, Feingold D, Rudinski D, Katz S, Arturo LG. Schizophrenia and hallucinogen persisting perception disorder: A clinical investigation. Am J Addict. avr 2015;24(3):197-9.

46. K B, K M, S W, Sa G, C S. Clinical pharmacology of lysergic acid diethylamide: case reports and review of the treatment of intoxication. Am J Ther. 1 mai 1997;4(5-6):211-21.

47. Cohen S. Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. J Nerv Ment Dis. janv 1960;130:30-40.

48. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. J Nerv Ment Dis. oct 1984;172(10):577-95.

49. McGlothlin WH, Arnold DO. LSD revisited: A ten-year follow-up of medical LSD use. Archives of General Psychiatry. 1971;24(1):35-49.

50. Halpern JH, Pope HG. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? Drug Alcohol Depend. 1 mars 2003;69(2):109-19.

51. Bowers MB, Imirowicz R, Druss B, Mazure CM. Autonomous psychosis following psychotogenic substance abuse. Biol Psychiatry. 15 janv 1995;37(2):136-7.

52. Vattano AJ. Psychedelic Drugs Reconsidered. By Lester Grinspoon and James B. Bakalar. New York: Basic Books, 1979. 343 pp. $15.95 cloth. Child Sch. 1 oct 1981;4(1):71-2.

53. Vallersnes OM, Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series. BMC Psychiatry. 18 août 2016;16(1):293.

54. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. Neuropharmacology. sept 2011;61(3):364-81.

55. Nichols DE. Role of Serotoninergic Neurons and 5-HT Receptors in the Action of Hallucinogens. In: Baumgarten HG, Göthert M, éditeurs. Serotoninergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000 [cité 29 juill 2020]. p. 563-85. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-60921-3_21

56. Paulke A, Kremer C, Wunder C, Achenbach J, Djahanschiri B, Elias A, et al. Argyreia nervosa (Burm. f.): receptor profiling of lysergic acid amide and other potential psychedelic LSD-like compounds by computational and binding assay approaches. J Ethnopharmacol. 9 juill 2013;148(2):492-7.

57. Perera KM, Ferraro A, Pinto MR. Catatonia LSD induced? Aust N Z J Psychiatry. juin 1995;29(2):324-7.

58. Pl M, Gr G, Kc F, S A. Treatment of acute, adverse psychedelic reactions: « I've tripped and I can't get down » [Internet]. Journal of psychoactive drugs. 1992 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1432407/

59. Kvam T-M, Stewart LH, Andreassen OA. Psychedelic drugs in the treatment of anxiety, depression and addiction. Tidsskr Nor Laegeforen. 13 2018;138(18).

60. Beck F, Bonnet N. [The substance experience, a history of LSD]. Med Sci (Paris). avr 2013;29(4):430-3.

61. Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. août 2010;28(3):663-82.

62. Talbert JJ. Club drugs: coming to a patient near you. Nurse Pract. 13 mars 2014;39(3):20-5; quiz 25-6.

63. Klock JC, Boerner U, Becker CE. Coma, hyperthermia and bleeding associated with massive LSD overdose. A report of eight cases. West J Med. mars 1974;120(3):183-8.

64. Mardal M, Johansen SS, Thomsen R, Linnet K. Advantages of analyzing postmortem brain samples in routine forensic drug screening-Case series of three non-natural deaths tested positive for lysergic acid diethylamide (LSD). Forensic Sci Int. sept 2017;278:e14-8.

65. Grof S. LSD Psychotherapy. Pomona, Calif: Hunter House Inc.,U.S.; 1980. 352 p.

66. Raval MV, Gaba RC, Brown K, Sato KT, Eskandari MK. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of extensive LSD-induced lower extremity vasospasm refractory to pharmacologic therapy. J Vasc Interv Radiol. août 2008;19(8):1227-30.

67. Kovacs SO, Mallory SB. Mood changes associated with isotretinoin and substance abuse. Pediatr Dermatol. août 1996;13(4):350.

68. Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. Neuropharmacology. 1 nov 2018;142:167-78.

69. Can psychedelics have a role in psychiatry once again? | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/can-psychedelics-have-a-role-in-psychiatry-once-again/D2BC3E2253F89E684DF0F587AB0D3E10

70. The varieties of psychedelic experience. par Masters, Robert Edward Lee, and Houston, Jean: Trade paperback (1967) Reprint. | Touched Books [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.abebooks.fr/varieties-psychedelic-experience-Masters-Robert-Edward/30123758061/bd

71. (PDF) 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. Psychopharmacologia 172: 145-156 [Internet]. ResearchGate. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/9010308_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_Psychopharmacologi

72. APA - The Structured Clinical Interview for DSM-5® [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.appi.org/products/structured-clinical-interview-for-dsm-5-scid-5

73. O'Brien G, Opie J. How do connectionist networks compute? Cogn Process. mars 2006;7(1):30-41.

74. The Psychedelic Explorer's Guide - PDF Drive [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: http://www.pdfdrive.com/the-psychedelic-explorers-guide-e33416826.html

75. Psychedelics and the essential importance of context - Robin L Carhart-Harris, Leor Roseman, Eline Haijen, David Erritzoe, Rosalind Watts, Igor Branchi, Mendel Kaelen, 2018 [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881118754710

76. Blacha C, Schmid MM, Gahr M, Freudenmann RW, Plener PL, Finter F, et al. Self-inflicted testicular amputation in first lysergic acid diethylamide use. J Addict Med. févr 2013;7(1):83-4.

77. Sunness JS. Persistent afterimages (palinopsia) and photophobia in a patient with a history of LSD use. Retina (Philadelphia, Pa). oct 2004;24(5):805.

78. Firth AY. Editorial: ocular effects of criminal drug use. Can J Ophthalmol. avr 2006;41(2):140-6.

79. Dubois J, Vanrullen R. Visual trails: do the doors of perception open periodically? PLoS Biology. mai 2011;9(5):e1001056.

80. Morris GN, Magee PT. Anaesthesia and past use of LSD. Can J Anaesth. févr 1995;42(2):177.

81. (PDF) Club Drugs: Reasons for and Consequences of Use [Internet]. ResearchGate. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/8167012_Club_Drugs_Reasons_for_and_Consequences_of_Use

ANNEXE 1

Différentes cibles (profil des récepteurs) du LSD

LSD a une affinité pour

- 5HT1A
- 5HT1B
- 5HT1D
- 5HT1E
- 5HT2A
- 5HT2B
- 5HT2C
- 5HT5A
- 5HT6
- 5HT7
- D1
- D2
- D3
- D4
- D5
- H1
- Alpha 1
- Alpha 2
- B1
- B2

5HT : Sérotoninergique

D : Dopaminergique

H : Histaminergique

Alpha : Adrénergique

B : Bétaadrénergique

ANNEXE 2

CSP: Le Council on Spiritual Practices est une collaboration entre des guides spirituels, des experts en sciences comportementales et biomédicales et des religieux, voués à rendre l'expérience directe du sacré plus accessible.

Fondation Beckley: Crée en 1998, elle est à l'origine de nombreuses propositions de réforme de la politique mondiale en matière de substances illicites et de la recherche scientifique sur les substances psychoactives

HRI: Integration as Psychedelic Harm Reduction

MAPS: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies ou Association multidisciplinaire pour des études psychédéliques, fondée en 1986, est une association américaine militant pour une utilisation médicale des psychotropes

ANNEXE 3

Nature	Effets indésirables somatiques	Référence du texte avec effets indésirables directement rapportés dans l'étude	Référence du texte avec effets indésirables indirectement rapportés dans l'étude
Neurologique	Confusion	(22,27)	(28,31,60)
	Crise épilepsie/ convulsion/ état de mal épileptique	(19,23)	(10,31,61,66)
	Trouble de l'équilibre et de la marche/ ataxie complète	(17,22)	(10,19,46,62)
	Trouble de l'orientation temporo spatiale	(46)	(10,33)
	Trouble de la concentration	(22)	(46)
	Tremblements	(22)	(10,46,62)
	Altération de la cognition, mémoire, des tests neuropsychologiques	(22)	(10,37)
	Céphalées	(17,22,23)	(10,46)
	Hyperréflexie		(10,34,46)
Cardio-vasculaire	Tachycardie sinusale	(27)	(34)
	Vasospasme artériel ➔ Risque de gangrène	(66)	
	Arythmie supraventriculaire		(34)
	Infarctus du myocarde		(34)
	Ischémie vasculaire périphérique	(66)	(59)
	Ergotisme	(66)	
	Brûlure cardiaque récurrente	(22)	
Défaillance aiguë	Détresse aiguë (intoxication aiguë/overdose)	(46)	(37,46,62)
	Coma	(27)	(28,61)
Oculaire	Altération vision/discrimination des couleurs	(46)	(43,46,62)
	Diminution de l'adaptation dans le noir, de la fusion critique du scintillement/inhibition défectueuse des informations visuelles /vision floue		(43)
	Atteinte corticale/ cécité corticale		(59)
	Photophobie	(77)	(46)
	Trouble du cône	(77)	(19)
	Dommages maculaires dus à des expos prolongées aux rayons ultra-violets		(46)
	Injonction conjonctivale		(46)
	Epithéliopathie	(24)	
	Nystagmus		(78)

Digestif	Nausée/vomissement	(22,27,46)	(10,31,46,62)
	Perte d'appétit		(62)
Respiratoire	Trouble respiratoire (tachypnée, dépression respiratoire)	(27,58)	(46)
Biologique	Augmentation CPK	(27,29)	
	Variation hormonale (cortisol, prolactine, ocytocine, épinéphrine)	(21)	
	Augmentation créatininémie	(27)	(10)
	Hyperleucocytose	(29)	(46)
	Coagulopathie / hémoconcentration		(10,46,61)
	Hyperglycémie		(10,46)
	Anomalie du bilan sanguin (Augmentation GH; kétostéroïde)		(10)
Syndrome	Syndrome sympathomimétique (HTA (ou hypotension), tachycardie, mydriase, hyperglycémie)	(17–21,27,46,58)	(10,19,28,34,46,62)
	Rhabdomyolyse	(27)	(59)
	Syndrome sérotoninergique		(10,54)
	Syndrome malin des neuroleptiques	(29)	(57)
	Syndrome catatonique	(57)	
Décès		(27,64)	(27,28,32,36,46,64)
Général/autre	Diaphorèse		(19,26,46,62)
	Somnolence/fatigue/ léthargie / faiblesse musculaire	(17,18,22,27)	(46)
	Trouble du sommeil (insomnie, cauchemars)	(22)	(62)
	Saignement généralisé		(46)
	Piloérection		(46)
	Hypersialorrhée	(46)	(10)
	Augmentation température	(17,20,21,27)	(10,28,46,61,62)
	Acouphènes	(22)	
	Trouble de l'élocution	(22)	
	Impuissance sexuelle	(22)	

Effets indésirables psychiatriques	Référence du texte avec les effets indésirables directement rapportés dans l'étude	Référence du texte avec les effets indésirables indirectement rapportés dans l'étude
Episode psychotique aigu suite à la prise de LSD	(22,27,46,57,58,76)	(10,28,37,60)
Développement (ou détérioration) d'un trouble psychotique soit sous forme d'une schizophrénie ou de trouble délirant persistant induit par la prise de LSD ou favorisé par celui-ci	(15,16,22,51)	(28,46,57,60)
Trouble comportement avec agitation/agressivité sans précision de notion d'éléments délirants	(22,27,46,67)	(19,31,62)
Trouble du comportement avec épisode dissociatif avec actes automatiques, épisode amnésique	(22)	
Altération aigue des perceptions	(19,21,29,44,46,58)	(10)
HPPD	(16,16,22,40,41,43,44,44,45,77,79)	(10,28,31,37,46,59,60,62,78)
Bad trip		(10,17,60)
Anxiété aiguë / attaque de panique	(21,44)	(10,19,46,60)
Développement ou détérioration d'un trouble anxieux, indépendant des expériences d'HPPD, de développement d'une psychose ou d'une dépression (phobie, trouble anxieux généralisé, attaques de panique à distance)	(15,16,22)	(46,60)
Syndrome de désorganisation : dépersonnalisation/ déréalisation/ sensation de bizarrerie/anormalité sans idée délirante reportée	(21,22)	(19,36,62)
Développement ou détérioration d'un trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire persistant ou récurrent	(15,16,22)	(10,19,28,33,46,57,62)
Dépendance et abus au LSD		(37)
Tolérance	(46)	
Descente		(60)
Changement de traits de personnalité	(15,22,67)	(46,57)
Tentative de suicide/suicide	(15,16,22)	
Altération de la pensée		(19,46)
Phénomènes perceptuels et hallucinatoires à distance de la prise de toxiques (PPHC)	(22,27,80)	(19,28,33,46,51,59,62,78,81)
Trouble lié à l'usage de substances médicamenteuses ou non	(15,22)	

ANNEXE 4

Réf texte	Effets indésirables observés	Type étude	Caractéristiques population (Nombre total du sujet, sexe âge)	Caractéristiques socio démographiques	Antécédents médicaux / psychiatriques	Antécédents de consommation substances non médicamenteuses
(24)	Epithéliopathie oculaire	Cas clinique	1 homme 18 ans	ND[19]	Pas ATCD med [20] ATCD psy[21]: ND	ND
(29)	Syndrome malin aux neuroleptiques Altération perceptuelle aiguë	Cas clinique	1 homme 21 ans	Oui (Fermier)	Pas ATCD med ATCD psy : ND	OH [22] THC [23]
(40)	HPPD	Etude observationnelle rétrospective	1487 individus surtout des hommes entre 13-77 ans USA, Canada et Royaume-Uni	ND	ATCD psy : 33 patients psychotiques ATCD med : ND	Hallucinogènes Autres toxiques : ND
(21)	Syndrome sympathomimétique Syndrome de désorganisation Anxiété aiguë Altération aiguë des perceptions Augmentation hormonale Augmentation température	Etude cross over randomisée en double aveugle avec placebo contrôle	16 Sujets sains 8 hommes 8 femmes	Oui	Pas ATCD med Pas ATCD psy	Naïfs hallucinogènes sauf 7 sujets qui en ont consommés 1-3 fois dans leur vie 4 sujets ont des ATCD de consommation de MDMA[24] 2-4 fois

[19] ND : Non documenté
[20] ATCD med : Antécédent médical
[21] ATCD psy : Antécédent psychiatrique
[22] OH : Alcool
[23] THC : Tétrahydrocannabinol pour cannabis
[24] MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine pour ecstasy

(64)	Décès suite à prise de LSD (Trouble du comportement sans éléments délirants rapportés (absence de témoins)) : -2 noyades -1 Accident de la voie publique	3 cas cliniques	1 homme 20 ans 1 femme 20 ans 1 homme 21 ans	ND	Homme 20 ans : TDAH[25] ATCD med : ND ATCD psy : ND pour les autres cas	Homme de 20 ans : -THC fréquent -LSD occasionnel Pour les autres sujets : ND
(80)	HPPD en post anesthésie	1 cas clinique	Femme 43 ans	ND	Pas ATCD med ATCD psy : hallucinations post LSD	LSD multiples prises ; dernière prise 27 ans auparavant
(51)	Développement d'une psychose à distance de la prise de LSD	1 cas clinique	Homme 45 ans	Oui	ATCD med : ND 1 épisode psychotique aigu à 22 ans dans un contexte pharmacopsychose ATCD psy familiaux : 2 oncles (SCZ)[26]	THC LSD
(57)	EPA[27] Syndrome catatonique	1 cas clinique	Femme 21 ans	Oui	Pas ATCD psy ATCD med : ND ATCD psy fam : -Trouble bipolaire chez mère -SCZ chez 1 oncle	THC régulier Opium fumé Amphétamines 3 fois

[25] TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
[26] SCZ : schizophrénie
[27] EPA : Episode psychotique aigu

(46)	EPA Altération des perceptions en aigu Trouble du comportement avec agitation/agressivité Trouble orientation temporo-spatiale Détresse aiguë Altération vision/discrimination des couleurs Nausée/vomissement Syndrome sympathomimétique Hypersialorrhée	5 cas cliniques	2 femmes et 3 hommes -Femme 20 ans -Femme 27 ans -Homme 19 ans -Homme 20 ans -Homme 26 ans	ND	ND	ND
(27)	EPA PPHC Trouble du comportement avec agitation/agressivité Confusion Tachycardie Trouble respiratoire Crise épilepsie Nausée/vomissement Détresse aiguë Décès Hyperthermie Fatigue Syndrome sympathomimétique Rhabdomyolyse Aug CPK Aug Créatinine	Etude observationnelle rétrospective d'addictovigilance à partir d'une base de données d'exposition à une substance unique LSD, reportées aux centres de poison américains de 2000 à 2016	3554 individus -Hommes : 2630 -Femmes : 924 Entre 13-29 ans pour 88,9% des sujets	ND	ND	ND
(23)	Céphalées	Etude observationnel	1 sujet sur 74 ayant pris du LSD	ND	ATCD med :	Usage concomitant de psilocybine

		le rétrospective			Migraine chronique ATCD psy : ND	chez certains patients de l'étude
(17)	Augmentation température Trouble équilibre et marche Syndrome sympathomimétique Fatigue Céphalées	2 études cross over randomisées double aveugle avec placebo contrôle	40 sujets sains Etude 1 : 24 sujets dont 12 hommes et 12 femmes ; 25-60 ans Etude 2 : 16 sujets dont 8 hommes et 8 femmes 25-51 ans	Oui (statut marital et professionnel)	Pas ATCD med Pas ATCD psy	Naïfs d'hallucinogènes sauf pour 6 sujets Pas de substances illicites depuis au moins 1 an
(22)	Confusion Crise d'épilepsie Nausée/vomissement Trouble équilibre et marche Trouble de la concentration Tremblements Altération cognition Céphalée Brûlure cardiaque récurrente Fatigue Trouble du sommeil Acouphène Impuissance sexuelle Trouble élocution EPA Développement d'une psychose Développement d'un trouble dépressif récurrent ou persistant Développement d'un trouble anxieux	Etude observationnelle rétrospective	320 anciens soldats américains Age variable Sexe : homme	Pas dans le texte mais disponibles plausiblement dans la publication du Department of Veterans Affairs (VHI)	Certains avaient des troubles psychiatriques (description non détaillée dans notre étude) ATCD med : ND	Certains avaient des troubles liés à l'usage de toxiques (description non détaillée dans notre étude)

	HPPD PPHC Trouble du comportement avec agitation/agressivité Trouble du comportement avec épisode dissociatif Tentative de suicide/Suicide Changement de traits de personnalité Troubles liés à l'usage de toxiques Syndrome de désorganisation					
(15)	<u>Détérioration d'un</u> Trouble de l'humeur uni/bipolaire Trouble psychotique Trouble anxieux Trouble lié à l'usage de toxiques Trouble de personnalité Trouble sexuel	Etude observationnelle rétrospective (20 ans après)	151 patients parfois mineurs -68 hommes -83 femmes 15 à 55 ans	Oui	Suivi pour des troubles psychiatriques tels que - Trouble lié à l'usage de substances - Trouble psychotique - Etat limite - Trouble de l'humeur uni/bipolaire - Névrose dépressive - Névrose anancastique - Névrose anxieuse - TCA[28]	ND

[28] TCA : Trouble du comportement alimentaire

					- Trouble de la personnalité non précisé - Syndrome de Gilles de la Tourette - Démence - Dysfonction sexuelle et trouble de l'identité de genre - Bégaiement ATCD med : ND	
(39)	HPPD	Etude observationnelle rétrospective	35 sujets -34 hommes -1 femme Age moyen : 27.3 ans	Oui	ATCD psy : trouble lié à l'usage de l'alcool Pas ATCD med	Trouble lié à l'usage de l'alcool
(18)	Syndrome sympathomimétique Fatigue	Essai clinique de suivi prospectif Double aveugle Randomisé Avec placebo actif en contrôle	10 patients Indication LSD pour de l'anxiété en lien avec maladie mortelle -6 hommes - 4 femmes Age : 39 à 64 ans	Oui	ATCD med: maladies de fin de vie non spécifiées ATCD psy : -EDC[29] 7 -Trouble panique 3 -TAG[30] 6 - Dysthymie 2 - Dépression réactive 1	ATCD toxiques : -1 sujet : MDMA 1 fois 5 ans avant -1 sujet : LSD 4 fois 40 ans avant -1sujet : THC et Psilocybine

[29] EDC : Episode dépressif caractérisé
[30] TAG : Trouble anxieux généralisé

					-Phobie sociale 1 - PTSD[31] 1	
(44)	HPPD Altération des perceptions en aigu Anxiété	Cas clinique	1 homme 26 ans	Oui Célibataire Etudiant	Pas ATCD med Pas ATCD psy	OH, THC, LSD occasionnels sur 5 ans
(67)	Trouble du comportement avec agressivité/ colère Changement de traits de personnalité	Cas clinique	1 homme de 16 ans	Oui Asiatique	Pas ATCD med Pas ATCD psy	THC et LSD occasionnels
(16)	HPPD Développement d'un trouble de l'humeur uni ou bipolaire récurrent ou persistant Développement d'un trouble anxieux Développement d'une schizophrénie ou d'un trouble psychotique	Etude observationnelle rétrospective	151 patients parfois mineurs -68 hommes -83 femmes 15 à 55 ans	Oui	Suivi pour des troubles psychiatriques tels que - Trouble lié à l'usage de substances - Trouble psychotique - Etat limite - Trouble de l'humeur uni/bipolaire - Névrose dépressive - Névrose anancastique - Névrose anxieuse - TCA - Trouble de la personnalité non précisé	ND

[31] PTSD : Etat de stress post traumatique

					- Syndrome de Gilles de la Tourette - Démence - Dysfonction sexuelle et trouble de l'identité de genre - Bégaiement ATCD med : ND	
(66)	Vasospasme artériel Ischémie vasculaire périphérique Gangrène Ergotisme	Cas clinique	Femme de 19 ans	ND	Pas ATCD med Pas ATCD psy	Pas de notion de substances médicamenteuses ou non LSD 3jours avant
(63)	HPPD Photophobie Trouble du cône	Cas clinique	Femme 15 ans	Oui	ATCD psy : ND ATCD med :ND	LSD THC Sevré depuis 1 an
(43)	HPPD	Cas clinique	Femme 21 ans Homme 17 ans Homme 15 ans	Oui	Pas ATCD med Pas ATCD psy	LSD Cocaïne Opiacés
(41)	HPPD	Cas clinique	Homme 41 ans	ND	ATCD psy : ND ATCD med :ND	Hallucinogènes LSD sur 6 ans OH régulier
(20)	Syndrome sympathomimétique Augmentation température	2 essais cliniques cross over en double aveugle placebo contrôle	40 sujets -20 femmes -20 hommes 25 à 65 ans	Oui	Pas ATCD med Pas ATCD psy	Naïfs d'hallucinogènes sauf 6 sujets qui en ont consommé 1 à 3 fois au cours de leur vie
(19)	Syndrome sympathomimétique Illusion	Essai clinique en double aveugle randomisé avec contrôle placebo actif	11 sujets anxiété de fin de vie -4 femmes -7 hommes 39-64 ans	Oui (statut marital, professionnel, religion)	ATCD med : maladies de fin de vie détaillées	Pas ATCD de prise de substances illicites ou de prise de LSD

					ATCD psy : -EDC 7 -Trouble panique 3 -TAG 6 -Dysthymie 2 -Dépression réactive 1 -Phobie sociale 1 - PTSD 1	
(45)	HPPD	Etude observationnelle dans une population de patients schizophrènes ayant consommé du LSD	80 sujets schizophrènes hospitalisés et ayant déjà consommé du LSD 37 d'entre eux ont des HPPD -72 hommes (35/37) -8 femmes (2/37) Age moyen 31 ans	Oui (ATCD médico-légaux, statut marital, histoire de la maladie)	ATCD psy : schizophrénie ATCD med : ND	THC Cocaïne MDMA LSD Opioïdes
(30)	EPA + Passage à l'acte auto-agressif	Cas clinique	Homme de 32 ans	ND	Pas ATCD med Pas ATCD psy	Pas ATCD toxiques
(58)	EPA Altération des perceptions en aigu Syndrome sympathomimétique Trouble respiratoire	2 cas cliniques	Homme 18 ans Homme 26 ans	Oui	Pas ATCD med Pas ATCD psy	Pas ATCD de prise de toxiques pour homme de 18 ans ND pour celui de 26ans
(79)	HPPD	Etude observationnelle rétrospective en ligne	210 participants	ND	ATCD psy : ND ATCD med: ND	ND

ANNEXE 5

Réf texte	Usage récréatif ou médical	Dose	Voie	Fréquence des prises	Co prise de substances	Set and setting
(24)	Récréatif	ND	IO [32]	1	ND	Non
(29)	Récréatif	1 tablette	PO[33]	1	OH (quantité inconnue)	Non
(40)	Récréatif	ND	ND	Multiples	ND	Non
(21)	Médical	200µg	PO	1 fois	Non	Oui
(64)	Récréatif	Dose dans le cerveau en µg/Kg 0,34 0,78 10,8	PO	ND	THC GHB[34] MDMA Benzodiazépine (Alprazolam) Lidocaïne (pendant les mesures de réanimation)	Non
(80)	Récréatif	ND	PO	Multiples	Oui (post anesthésie)	Non
(51)	Récréatif	ND	PO	ND	A distance de la prise de toxiques (délai ND)	Non
(57)	Récréatif	ND	PO	1 prise	Non	Non
(46)	Récréatif	ND	PO	ND	OH THC	Non
(27)	Récréatif	50 à 150 µg/ prise en moyenne	PO	ND	Non	Non
(23)	Médical	ND	PO	ND	ND	Non
(17)	Médical	100µg 200µg	PO	1	Non	Oui
(22)	Médical	25 à 5250 µg/ dose	PO	Variable	Variable	Oui mais variable, de mauvaise qualité et peu détaillé
(15)	Médical	Variable	PO	Variable Souvent 1-2/semaine Durée variable	Souvent co-prise de psilocybine ; benzodiazépines; méthylphénidate ; chlorpromazine Amitriptyline	Oui mais variable, de mauvaise qualité et peu détaillé

[32] IO : Intra Oculaire
[33] PO : Per Os
[34] GHB : Acide GammaHydroxyButyrique

					méprobamate	
(39)	Récréatif	Non	PO	ND	ND	Non
(18)	Médical	200µG 20µg	PO	1	Non	Oui
(44)	Récréatif	Non	PO	ND	ND	Non
(67)	Récréatif	Non	PO	ND	Isotrétinoïne THC	Non
(16)	Médical	Variable	PO	Variable Svt 1-2/s Durée variable	Souvent co-prise de psilocybine ; benzodiazépines; méthylphénidate ; chlorpromazine amitriptyline ; méprobamate	Oui mais variable, de mauvaise qualité et peu détaillé
(66)	Récréatif	Non	PO	ND	Non	Non
(63)	Récréatif	Non	PO	Multiples prises	A distance (1 an après)	Non
(43)	Récréatif	Non	PO	Multiples prises	A distance (sauf pour un patient qui a expérimenté pendant et après prise) 1 cas : une femme en post anesthésie	Non
(41)	Récréatif	Non	PO	Multiples prises	A distance du LSD (20 ans) Quand prise d'alcool	Non
(20)	Médical	100 et 200µg	PO	1 fois	Pas autres toxiques ; Toxiques urinaires négatifs Prise concomitante de médicaments (benzodiazépine pour 2)	Oui
(19)	Médical	200 µg 20µg	PO	1 fois	Pas autres toxiques ; Toxiques urinaires négatifs Prise concomitante de médicaments	Oui
(45)	Récréatif	Non	ND	ND	Oui	Non
(30)	Récréatif	Non	ND	1 fois	OH 0,93 g/L	Non
(58)	Récréatif	Non	PO	1 fois	Non	Non
(79)	Récréatif	Non	ND	Non	ND	Non

Résumé en anglais

SOMATIC AND PSYCHIATRIC ADVERSE REACTIONS OF LSD

Systematic review of pharmacovigilance since 1990

OBJECTIVE: To review the pharmacovigilance literature on the short, medium and long term somatic and psychiatric adverse effects of LSD.

MATERIALS AND METHODS: A systematic review of the literature was carried out using the MEDLINE/pubmed database with the key words " Side effect ", " Poisoning ", " Toxicity ", " Intoxication ", " Harm ", " Adverse reaction ", " Adverse side effect " and " Adverse Drug reaction ". Only English and French literature since 1990 was selected. Studies involving pregnant women, children under the age of 12, or on risks to animals, or for genetics, teratogenesis and embryogenesis were excluded

RESULTS: We worked on 29 publications. We have two families of undesirable effects: somatic undesirable effects (56.3%) of which the most frequent are sympathomimetic syndrome (13.3%) and neurological disorders (18%) and psychiatric undesirable effects of which the most frequent are HPPD (21.1%). The risk profile of LSD varies according to its use (recreational/:medical), its population and the presence of a set and setting. Studies with a well-protocolised set and setting show the fewest adverse effects. These are mainly somatic, of short duration and not serious, even in a population with psychiatric comorbidities (neurotic and of mild intensity).

CONCLUSION: An optimal set and setting seems to tend to reduce the risk of occurrence of somatic and psychiatric adverse effects. However, our studies have many limitations (lack of completeness) and biases, particularly in the recruitment of populations. The adverse effects of LSD are numerous, in particular somatic adverse effects (sympathomimetic syndrome, neurological disorders) and certain psychiatric effects (HPPD). These undesirable effects must be monitored and controlled by the implementation of a quality set and setting. Our literature review proposes a protocol with safety factors to establish a quality set and setting. This would enable us to propose more robust standardised studies to pursue investigations into these therapeutic effects in human research.

AUTEUR : Joyce DEMEY

TITRE : LES EFFETS INDESIRABLES SOMATIQUES ET PSYCHIATRIQUES DU LSD . Revue de la littérature de pharmacovigilance depuis 1990

DIRECTEUR DE THESE : Docteur François Montastruc

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de médecine de Toulouse, le 22 Octobre 2020

Résumé en français:

OBJECTIF : Faire une revue de la littérature de pharmacovigilance autour des effets indésirables somatiques et psychiatriques à court, moyen et long terme de la prise de LSD. **MATERIELS ET METHODES :** Une revue systématique de la littérature a été menée à partir de la base de données MEDLINE/pubmed avec les mots-clés « Side effect », « Poisoning », « Toxicity », « Intoxication », « Harm », « Adverse reaction », « Adverse side effect » et « Adverse Drug reaction » Seules les littératures anglophone et francophone depuis l'année 1990 ont été retenues. Les études comportant des femmes enceintes, des enfants de moins de 12 ans ou sur les risques sur les animaux, ou pour la génétique, la tératogenèse et l'embryogenèse ont été exclus **RESULTATS :** Nous avons travaillé sur 29 publications. Nous avons deux familles d' effets indésirables : les effets indésirables somatiques (56,3%) dont les plus fréquents sont le syndrome sympathomimétique (13,3%) et les troubles neurologiques (18%) et les effets indésirables psychiatriques dont les plus fréquents sont les HPPD (21,1%). Le profil de risque du LSD est variable en fonction de son usage (récréatif/:médical), de sa population et de la présence d'un set and setting. Les études avec un set and setting bien protocolisé présentent le moins d'effets indésirables. Ceux-ci sont surtout d'ordre somatique, de courte durée et non graves même au sein d'une population avec des comorbidités psychiatriques (névrotiques et d'intensité légère) **CONCLUSION :** Un set and setting optimal semble tendre à diminuer le risque de survenue d'effets indésirables somatiques et psychiatriques. Mais nos études comportent de nombreuses limites (manque d'exhaustivité) et biais notamment dans le recrutement des populations. Les effets indésirables du LSD sont nombreux en particulier les effets indésirables somatiques (syndrome sympathomimétique, troubles neurologiques) et certains effets psychiatriques (HPPD). Ces effets indésirables doivent être surveillés, maîtrisés et contrôlés par la mise en place d'un set and setting de qualité. Notre revue de la littérature propose un protocole avec des facteurs de sûreté, en vue d'établir un set and setting de qualité. Cela permettrait de proposer des études standardisées plus robustes pour poursuivre les investigations autour de ces effets thérapeutiques dans la recherche humaine. .

TITRE EN ANGLAIS :

SOMATIC AND PSYCHIATRIC ADVERSE REACTIONS OF LSD

Systematic review of pharmacovigilance since 1990

MOTS-CLÉS : L.S.D ; Revue de la littérature ; Effets indésirables ; Pharmacovigilance ; Psychiatrie ; HPPD ;Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes ; Set and Setting

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :Psychiatrie

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