UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER FACULTÉS DE MEDECINE

Année 2022 2022 TOU3 1082

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

Achille BRONNER

Le 1er Juillet 2022

AVANCÉES SCIENTIFIQUES ET THÉRAPEUTIQUES PERMISES PAR LA DÉCOUVERTE DU LSD-25

Directeur de thèse : Dr Jordan BIREBENT

JURY:

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ Président
Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas FRANCHITTO Assesseur
Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT Assesseur
Monsieur le Docteur Francis GACHES Assesseur





FACULTE DE SANTE

Département Médecine Maieutique et Paramédicaux Tableau des personnels HU de médecine Mars 2022

Professeurs Honoraires

Professeurs Honoraires					
Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard M. LAZORTHES Yves M. PUEL Pierre M. ROUGE Daniel M. VINEL Jean-Pierre M. ABBAL Michel M. ADER Jean-Louis M. ADOUE Daniel M. ARBUS Louis M. ARLET Philippe M. ARLET-SUAU Elisabeth M. ARNE Jean-Louis M. BARRET André M. BARRET André M. BARRET Andrie M. BONAFÉ Jean-Louis M. BONAFÉ Jean-Louis M. BONAFÉ Jean-Paul M. BONHOURE Jean-Paul M. BOUNHOURE Jean-Paul M. BOUTAULT Franck M. BROS Bernard M. BUGAT Roland M. CAHUZAC Jean-Philippe M. CARATERO Claude M. CARCAN Philippe M. CARRON Philippe M. CARRON Philippe M. CARTON Michel M. CATHALA Bernard M. CHABANON Gérard M. CHABANON Gérard M. CHAWONTIN Bernard M. CHAWONTIN BERNART M. CHAWONTIN BERN	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques M. GLOCK Yves M. GOUZI Jean-Louis M. GRAND Alain M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard M. HOFF Jean M. JOFFRE Francis M. LAGARRIGUE Jacques M. LANG Thierry Mme LARENG Marie-Blanche M. LAURENT Guy M. LAZORTHES Franck M. LAZORTHES Franck M. LAZORTHES Franck M. LAZORTHES Franck M. LAZORTHES Pranck M. MAGNAVAL Jean-François M. MARCHOUB Funno M. MARCHOUB Bruno M. MASSIP Patrice Mme MARTY Nicole M. MAZIERES Bernard M. MONROZIES Xavier M. MOSCOVICI Jacques M. MURAT M. NICODEME Robert M. OLIVES Jean-Pierre M. PARINAUD Jean M. PASCAL Jean-Pierre M. PESSEY Jean-Jacques M. PLANTE Pierre M. PONTONNIER Georges M. PUANTE Pierre M. PONTONNIER Georges M. PUBL Pierre M. PRADERE Bernard M. PRIS Jacques M. PRADERE Bernard M. PRIS Jacques M. PUBL Jacqueline M. PUBL Pierre M. PUJOL Michel M. QUERLEU Denis M. RAILHAC Jean-Jacques M. REGIS Henri M. REGNIER Claude M. ROCHICCIOLI Pierre M. SARRAMON Jean-Pierre		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul		
Professeur Honoraire Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel M. VALDIGUIE Pierre		
Professeur Honoraire Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe M. VINEL Jean-Pierre		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian		
Professeur Honoraire Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle M. GERAUD Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques		
		- / 1:			

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel

Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe Pédiatrie M. ACCADBLED Franck (C.E) Chirurgie Infantile M. ALRIC Laurent (C.E) Médecine Interne M. AMAR Jacques Thérapeutique Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie, Santé publique M. ARBUS Christophe Psychiatrie M. ARNAL Jean-François (C.E) Physiologie M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie M. AVET-LOISEAU Hervé Hématologie, transfusion M. BERRY Antoine Parasitologie Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique Psychiatrie M. BIRMES Philippe M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie Chirurgie Vasculaire M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) M. BRASSAT David Neurologie M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vascul M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique M. BUJAN Louis (C. E) Urologie-Andrologie Médecine Vasculaire Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E) M. BUREAU Christophe Hépato-Gastro-Entérologie M. BUSCAIL Louis (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie Chirurgie Générale M. CARRERE Nicolas M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie M. CHAIX Yves Pédiatrie Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie M. CHAYNES Patrick Anatomie M. CHIRON Philippe (C.E) Chir. Orthopédique et Traumatologie Neurologie M. CHOLLET François (C.E) M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie M. COURBON Frédéric Biophysique Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E) Histologie Embryologie M. DAMBRIN Camille Chir. Thoracique et Cardiovasculaire M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct. M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie M DELABESSE Fric Hématologie Maladies Infectieuses M. DELOBEL Pierre M. DELORD Jean-Pierre (C.E) Cancérologie M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) Thérapeutique M. ELBAZ Meyer Cardiologie M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie M. GALINIER Michel (C.E) Cardiologie M. GAME Xavier Urologie Mme GARDETTE Virginie Epidémiologie, Santé publique M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique

M. GOURDY Pierre (C.E) Endocrinologie Chirurgie plastique M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie Mme HANAIRE Hélène (C.E) Endocrinologie M. HUYGHE Eric Urologie

M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie

M. KAMAR Nassim (C.E) Néphrologie

P.U. Médecine générale M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition Mme LAPRIE Anne Radiothérapie M. LARRUE Vincent Neurologie M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine d'Urgence M. LAUWERS Frédéric Chirurgie maxillo-faciale

M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie

M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie M. MALAVAUD Bernard Urologie M. MANSAT Pierre

Chirurgie Orthopédique

M. MARQUE Philippe (C.E) Médecine Physique et Réadaptation

M. MAS Emmanuel Pédiatrie M. MAURY Jean-Philippe (C.E) Cardiologie Mme MAZEREEUW Juliette Dermatologie M. MAZIERES Julien (C.E) Pneumologie

Anesthésiologie Réanimation M. MINVILLE Vincent M. MOLINIER Laurent (C.E) Epidémiologie, Santé Publique

Pharmacologie M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Mme MOYAL Elisabeth (C.E) Cancérologie M. MUSCARI Fabrice Chirurgie Digestive Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie

Neurologie M. OLIVOT Jean-Marc Bactériologie-Virologie M. OSWALD Eric (C.E)

M. PARIENTE Jérémie Neurologie M. PAUL Carle (C.E) Dermatologie Biophysique M. PAYOUX Pierre (C.E) M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie

Hépato-Gastro-Entérologie M. PERON Jean-Marie (C.E)

M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie Mme RAUZY Odile Médecine Interne M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile M. RECHER Christian(C.E) Hématologie M. RITZ Patrick (C.E) Nutrition M. ROLLAND Yves (C.E) Gériatrie M. RONCALLI Jérôme Cardiologie M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie Neurochirurgie M. ROUX Franck-Emmanuel M. SAILLER Laurent (C.E) Médecine Interne M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) Chirurgie Infantile M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie M. SANS Nicolas Radiologie

Mme SELVES Janick (C.E) Anatomie et cytologie pathologiques

Psychiatrie

M. SENARD Jean-Michel (C.E) Pharmacologie M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie M. SIZUN Jacques (C.E) Pédiatrie

M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia

Gériatrie et biologie du vieillissement 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 M. TELMON Norbert (C.E)

Mme TREMOLLIERES Florence Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E) M. VAYSSIERE Christophe (C.E)

M. VELLAS Bruno (C.E)

M. SCHMITT Laurent (C.E)

M. VERGEZ Sébastien

Médecine Légale Biologie du développement Anatomie Pathologique Gynécologie Obstétrique

Gériatrie

Oto-rhino-laryngologie

FACULTE DE SANTE Département Médecine Maieutique et Paramédicaux P.U. - P.H. **Professeurs Associés** 2ème classe M. ABBO Olivier Chirurgie infantile Professeur Associé de Médecine Générale M. AUSSEIL Jérôme Biochimie et biologie moléculaire M. ABITTEBOUL Yves Mme BONGARD Vanina Epidémiologie, Santé publique M. BOYER Pierre M. BONNEVIALLE Nicolas M. CHICOULAA Bruno Chirurgie orthopédique et traumatologique M. BOUNES Vincent Mme IRI-DELAHAYE Motoko Médecine d'urgence M. POUTRAIN Jean-Christophe Mme BOURNET Barbara Gastro-entérologie Mme CASPER Charlotte M. STILLMUNKES André Pédiatrie M. CAVAIGNAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie M. CHAPUT Benoit Chirurgie plastique M. COGNARD Christophe Radiologie Mme CORRE Jill Hématologie Mme DALENC Florence Cancérologie Anatomie M. DE BONNECAZE Guillaume Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène M. DECRAMER Stéphane Pédiatrie Mme MALAVAUD Sandra M. EDOUARD Thomas Pédiatrie M. FAGUER Stanislas Néphrologie

Radiologie et imagerie médicale

Médecine et santé au travail

Anatomie Pathologique

Biophysique et médecine nucléaire

Biologie du dével. et de la reproduction

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Maladies infectieuses, maladies tropicales

Chirurgie orthopédique et traumatologique

Biochimie et biologie moléculaire

Addictologie Chirurgie Plastique

Pneumologie

Pneumologie

Rhumatologie

Génétique

Anatomie

Gynécologie Oto-rhino-laryngologie

Dermatologie

Pédiatrie

Biologie cellulaire

Chirurgie Digestive

Médecine interne

Immunologie

Rhumatologie

Réanimation

Ophtalmologie

Pharmacologie

Physiologie

Psychiatrie

Hématologie

Cancérologie

Endocrinologie

Médecine légale

Mme FARUCH BILFELD Marie

M. GUILLEMINAULT Laurent

M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio

M. FRANCHITTO Nicolas

M. GUIBERT Nicolas

M. HERIN Fabrice

M. LAIREZ Olivier

M. LAROCHE Michel

M. LEANDRI Roger

M. LOPEZ Raphael

M. MARX Mathieu

M. MEYER Nicolas

M. REINA Nicolas

M. SOLER Vincent

M. TACK Ivan

Mme SOMMET Agnès

Mme VAYSSE Charlotte

Mme VEZZOSI Delphine

P.U. Médecine générale M. MESTHÉ Pierre

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M. YRONDI Antoine

M. YSEBAERT Loic

Mme LAURENT Camille

M. LE CAIGNEC Cédric

M. MARCHEIX Bertrand

Mme MARTINEZ Alejandra

M. PAGES Jean-Christophe Mme PASQUET Marlène

M. PORTIER Guillaume M. PUGNET Grégory

M. RENAUDINEAU Yves

Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline

Mme SAVAGNER Frédérique M. SAVALL Frédéric

M. SILVA SIFONTES Stein

M. MARTIN-BLONDEL Guillaume

FACULTE DE SANTE Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence Bactériologie Virologie Hygiène

M. APOIL Pol Andre Immunologie
Mme ARNAUD Catherine Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie Biochimie

Mme BASSET Céline Cytologie et histologie

Mme BELLIERES-FABRE Julie Néphrologie

Mme BERTOLI Sarah Hématologie, transfusion

M. BIETH Eric Génétique

Mme BREHIN Camille Pneumologie

M. BUSCAIL Etienne Chirurgie viscérale et digestive

Mme CAMARE Caroline Biochimie et biologie moléculaire

M. CAMBUS Jean-Pierre Hématologie Mme CANTERO Anne-Valérie Biochimie Mme CARFAGNA Luana Pédiatrie Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie Nutrition Mme CASSAGNE Myriam Ophtalmologie Mme CASSAING Sophie Parasitologie Mme CASSOL Emmanuelle Biophysique Mme CHANTALAT Elodie Anatomie M. CHASSAING Nicolas Génétique M. CLAVEL Cyril Biologie Cellulaire

Mme COLOMBAT Magali

Anatomie et cytologie pathologiques

M. CONGY Nicolas Immunologie Mme COURBON Christine Pharmacologie M. CUROT Jonathan Neurologie Mme DAMASE Christine Pharmacologie Mme DE GLISEZENSKY Isabelle Physiologie M DEDOUIT Fabrice Médecine Légale M. DEGBOE Yannick Rhumatologie M. DELMAS Clément Cardiologie M. DELPLA Pierre-André Médecine Légale

M. DUBOIS Damien Bactériologie Virologie Hygiène

Mme ESQUIROL Yolande Médecine du travail

Mme EVRARD Solène Histologie, embryologie et cytologie

Pharmacologie

Mme FILLAUX Judith Parasitologie

Mme FLOCH Pauline Bactériologie-Virologie

Mme GALINIER AnneNutritionMme GALLINI AdelineEpidémiologieM. GANTET PierreBiophysiqueM. GASQ DavidPhysiologie

M. GATIMEL Nicolas Médecine de la reproduction

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

M. DESPAS Fabien

Mme GENNERO Isabelle Biochimie

Mme GENOUX AnneliseBiochimie et biologie moléculaireMme GRARE MarionBactériologie Virologie HygièneM. GUERBY PaulGynécologie-ObstétriqueMme GUILBEAU-FRUGIER CélineAnatomie Pathologique

Mme GUYONNET Sophie Nutrition

M. HAMDI Safouane Biochimie

Mme HITZEL Anne Biophysique

Mme INGUENEAU Cécile Biochimie

M. IRIART Xavier Parasitologie et mycologie

Mme JONCA NathalieBiologie cellulaireM. KIRZIN SylvainChirurgie généraleMme LAPEYRE-MESTRE MarysePharmacologie

M. LEPAGE Benoit Biostatistiques et Informatique médicale

M. LHERMUSIER Thibault Cardiologie

M. LHOMME Sébastien Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence Bactériologie-virologie

 Mme MAUPAS SCHWALM Françoise
 Biochimie

 Mme MONTASTIER Emilie
 Nutrition

 M. MONTASTRUC François
 Pharmacologie

Mme MOREAU Jessika Biologie du dév. Et de la reproduction

Mme MOREAU Marion Physiologie M. MOULIS Guillaume Médecine interne Mme NASR Nathalie Neurologie Mme NOGUEIRA M.L. Biologie Cellulaire Mme PERROT Aurore Hématologie M. PILLARD Fabien Physiologie Mme PLAISANCIE Julie Génétique Mme PUISSANT Bénédicte Immunologie

Mme QUELVEN Isabelle Biophysique et médecine nucléaire
Mme RAYMOND Stéphanie Bactériologie Virologie Hygiène

M. REVET Alexis Pédo-psychiatrie

M. RIMAILHO Jacques Anatomie et Chirurgie Générale

Mme SABOURDY Frédérique Biochimie

Mme SAUNE Karine Bactériologie Virologie

Mme SIEGFRIED Aurore Anatomie et cytologie pathologiques

M. TAFANI Jean-André Biophysique
M. TREINER Emmanuel Immunologie
Mme VALLET Marion Physiologie
M. VERGEZ François Hématologie

Mme VIJA Lavinia Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

REMERCIEMENTS

Monsieur le professeur Mesthé

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. La facilité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury et l'adaptation dont vous avez fait preuve m'honorent. Je vous remercie également pour le dynamisme de vos cours à la faculté et votre regard humain sur le patient et son vécu que vous nous enjoigniez à adopter.

Monsieur le professeur Schmitt

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, et ainsi pouvoir éclairer ce travail de votre regard spécialisé en psychiatrie. Je suis honoré de l'intérêt dont vous faites preuve à l'égard de mon travail et impatient de recevoir les évaluations que vous porterez sur mon travail.

Monsieur le professeur Franchitto

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. L'addictologie est une discipline concernée au premier chef par l'emploi des psychédéliques et je suis honoré de l'enrichissement que votre regard apportera dans l'évaluation de mon travail.

Monsieur le docteur Birebent

Merci de m'avoir accompagné dans ce travail, depuis sa genèse jusqu'à sa réalisation, en acceptant de le diriger avec enthousiasme. L'intérêt que tu as témoigné à l'égard de mon travail m'a stimulé et l'accompagnement dont tu as fait preuve m'a permis de m'inscrire en plein dans sa réalisation. Je suis heureux d'avoir pu compter sur tes aiguillages jusqu'à l'aboutissement de ce travail et t'en remercie profondément.

Monsieur le docteur Gaches

Merci d'avoir accepté, avec des égards qui m'honorent, de participer à mon jury de thèse. Mon internat fut illuminé par les quelques mois passés à travailler dans ton service à l'hôpital J.Ducuing. J'y ai découvert la symbiose d'une rigueur médicale affutée et d'une philanthropie sans équivoque, ta bonhomie permettant de lier un esprit exigeant et un soin rigoureux avec une humanité et une bienveillance constante au profit d'un soin complet, chaleureux, inspirant. Je mesure la chance qui m'a fait croiser ton chemin, ta participation à l'aboutissement de ma formation est pour moi une récompense inestimable.

À ceux sans qui je n'en serais pas là :

À ma mère, pour sa rigueur et son affection sans faille

À mon père, pour son soutien pudique mais nécessaire

À mes grands-parents, qui restent un exemple d'abnégation et de dévouement

À ma grand-mère, dont la combativité m'inspire

À mon grand-père, qui a escamoté le choix mais m'a permis de trouver ma place

À ma sœur, qui m'a fait travailler la pugnacité

À mon frère, qui dynamise les possibilités

À Perrine et la musique, à Olivier et le gros greg

À Maxine, à Ulysse, pour leur robustesse à chacun son style

À François pour les bons mots

À Frédéric pour sa fraternité

À Manon pour sa drôlerie, Marie pour ses objections

À Stéphanie pour sa sagacité, Nat pour son honnêteté, Béatrice pour sa convivialité

À ce qui furent et qui restent

À ceux qui m'ont accompagné au début du siècle :

Nicolaï et Marcin, pour la disto et les plateaux, Baptiste et son humour.

Olivier et nos détentes, Déborah et nos rires, Davy et sa répartie

À Florent et son ancrage

A ceux qui ont partagé les études :

Pauline à jamais reine du tetris, Baya et son opiniâtreté

Ulysse et son inventivité, Marine et sa motivation, Arnaud et ses exaltations, Max et son audace

Vincent et son assurance, Pauline et sa fougue

À Lise et sa force

Aux copains d'ici et d'ailleurs, David et sa spontanéité, Chuba et nos pérégrinations Julie et sa joie, Pauline et son exigence, Maixent et son flegme, Émilie et sa gentillesse

Aux copains de Cahors qui ont permis de débuter l'internat de la meilleure des manière

Aux copains de Saint Gaudens, qui ont permis de poursuivre la lancée

Aux copains de Ducuing qui m'ont réjouis

Aux copains de Paris qui m'enchantent

Aux médecins et soignants qui m'ont formé : les urgentistes de Cahors ; les Gériatres de Saint-Gaudens ; Christophe, Christine, Maryse ; Claude et Gérard ; Francis, Martin, Florian, Sophie ;

Karine, Marielle, Fanny

À Élodie, Matthieu, Mélanie; à Christine, à Pierre; à Guillaume et Octave

A ceux sans qui je n'aurais jamais pu faire ce travail :

R.Williams, J.Kounen, A.Elbakyan, R.Doblin, V.Verroust, Z.Dubus

À Laura, pour l'ineffable.

Table des matières

1	Intr	Introduction			
2	LSD)-25 : U	n outil scientifique	9	
	2.1	and the second of the second o			
		2.1.1		ç	
		2.1.2	Modifications perceptives	ç	
		2.1.3	Troubles émotionnels	10	
		2.1.4	Perturbations cognitives	10	
		2.1.5	Déroulement de l'expérience psychédélique	11	
		2.1.6	Effets à moyen et long terme	13	
	2.2		néories pharmacologiques aux découvertes neurophysiologiques	13	
		2.2.1	Pharmacocinétique	13	
		2.2.2	Pharmacodynamie et tolérance	14	
		2.2.3	Neuropharmacologie/psychopharmacologie	14	
		2.2.4	Un développement de théories psychologiques	18	
	2.3		til pour comprendre la psychose (utilisation psychotomimétique et auto-		
			mentation)	20	
		2.3.1	Une utilisation psychotomimétique	20	
		2.3.2	Échelles phénoménologiques des états altérés de conscience	2	
		2.3.3	Outil de développement professionnel	22	
		,,	real war was real processors and the second		
3	LSD	0-25 : Une molécule thérapeutique			
	3.1	<u> </u>			
		3.1.1	Névroses	23	
		3.1.2	Troubles Dépressifs	24	
		3.1.3	Mésusage de l'alcool	25	
		3.1.4	Douleur et Fin de vie	20	
		3.1.5	Diverses indications	2	
		3.1.6	Diverses posologies	28	
		3.1.7	Analyse actuelle	29	
	3.2	La dis	position et le dispositif (ou le concept du set and setting)	30	
		3.2.1	La disposition/ The set	3	
		3.2.2	Le dispositif / The setting	32	
		3.2.3	Matrice et effets prolongés	3:	
	3.3	Les co	omplications	30	
		3.3.1	Dose létale	30	
		3.3.2	Les effets indésirables du LSD-25	3′	
		3.3.3	Antidotes et interactions médicamenteuses	42	
		3.3.4	Une molécule non addictogène	4.	
		2.2		•	
4	Con	Conclusion - Une substance paradigmatique			
5	Réfé	Références bibliographiques			
6	Ann	Annexes			

1 Introduction

Au printemps 1929, le Docteur Albert Hofmann entra au laboratoire de recherches pharmaco-chimiques de la firme Sandoz à Bâle, en Suisse. Il devint l'un des quatre chercheurs collaborateurs du Professeur Arthur Stoll. Fondateur et directeur de la division pharmacie, l'objectif de ce dernier était d'isoler les principes actifs entiers de plantes médicinales afin de les obtenir sous forme pure [1]. C'est en 1935 qu'Albert Hofmann proposa de reprendre les recherches autour des alcaloïdes de l'ergot qui avaient conduit à l'isolement de l'ergotamine en 1918, utilisée alors en obstétrique comme anti-hémorragique ou en anti-migraineux. L'élément chimique fondamental des alcaloïdes de l'ergot fut découvert en 1934 par W. A. Jacob et L. C. Craig au Rockefeller Institute de New York et baptisé *Acide Lysergique* [2]. A partir de cet élément fondamental, le Dr Hofmann arrivait tout d'abord à synthétiser pour la première fois l'ergoblastine en laboratoire (un alcaloïde plus récemment découvert et plus efficace que l'ergotamine), puis il s'attaquait à rechercher d'autres propriétés pharmacologiques des dérivés de cette molécule. C'est ainsi qu'en 1938, dans l'intention d'obtenir un stimulant circulatoire et respiratoire, il inventa la vingt-cinquième substance dans la série des descendants synthétiques de l'acide lysergique : le diéthylamide de l'acide lysergique ¹ [1]. L'utilisation du LSD-25 sur les animaux montrera une activité utérotonique moindre que celle de l'ergoblastine. Si les chercheurs notèrent que les animaux soumis à l'expérimentation s'agitaient lors de la narcose, les expériences ne révélèrent pas d'intérêt pharmacologique ou médical. Elles furent de ce fait suspendues [3].

Les habitudes scientifiques impliquaient alors que la substance fut définitivement écartée de toute recherche, mais le chimiste repris les expérimentations au printemps 1943, mû par le pressentiment que cette substance, dont il "aimait la structure chimique" [4], pouvait avoir d'autres propriétés [3]. Le 16 avril 1943, au cours de la phase terminale de synthèse du LSD-25, Albert Hofmann fut troublé dans son travail par des sensations inhabituelles. Il rentra alors s'allonger puis "sombr[a] dans un état second, qui [...] [lui] a donné à voir des images fantasmagoriques extrêmement inspirées [...] un état crépusculaire, les yeux fermés [...] sous le charme d'images d'une plasticité extraordinaire, sans cesse renouvelées, qui [lui] offraient un jeu de couleurs d'une richesse kaléidoscopique" [1]. Cette expérience dura deux heures environ. Le lendemain, le chimiste écartait l'imputabilité du solvant. Il considèra alors l'hypothèse, pour lui insensée du fait de son habituelle prudence, d'une contamination au LSD-25 par absorption cutanée ou lacrymale [5]. Pour en avoir le coeur net, le Dr Hofmann débuta une série d'épreuves avec ce qu'il imaginait être la plus faible quantité de LSD-25 potentiellement active. C'est ainsi que le 19 avril 1943 à 16h20, il ingéra 0,25 mg de tartrate de diéthylamide de l'acide lysergique dilué dans de l'eau [1].

Témoignant de cette première expérimentation volontaire dans l'histoire de l'acide lysergique, le scientifique rapporta une sensation de vertige et de faiblesse évoluant vers une
transformation angoissante de l'environnement extérieur. La transformation fut encore plus
intense sur le plan de ses propres perceptions, avec une dissolution de son "moi", le chimiste
craignant d'avoir ainsi sombré dans la folie ou d'être arrivé dans la mort [1]. Un médecin
qui l'examina ne détecte aucun symptômes particuliers en dehors d'une mydriase bilatérale.
Le Dr Hofmann, une fois passé cette phase paroxystique terrifiante d'environ deux heures,
entra progressivement dans un état de bonheur et de gratitude qui lui permettra notamment
de jouir des modifications visuelles, auditives et des synesthésies qu'il découvrait. Il s'endormira épuisé le soir avant de s'éveiller le lendemain l'esprit clair, dans un sentiment de bien
être et de sensibilité extrême qui perdurera toute la journée [1].

Le scientifique avait découvert une substance psychoactive douée de qualités extraordinaires, provoquant des effets psychiques dont l'intensité bouleverse les perceptions du monde extérieur et intérieur aussi bien que la conscience. Et si ces propriétés psychiques sont provo-

¹Lysergsäure-Diäthylamid en Allemand, langue maternelle du Dr Hofmann, abrégé par la formule LSD-25.

quées par un dosage remarquablement faible, d'autres qualités significatives étaient relevées par Albert Hofmann. Il ne souffrait d'aucune amnésie de l'expérience, était resté conscient tout le long de celle-ci de l'existence de la réalité habituelle et, malgré la puissance de l'état second engendré par la prise de LSD-25, n'avait pas ressenti d'effet délétère persistant après l'expérience, bien au contraire [1]. Accueillie avec étonnement et incrédulité, l'expérience fut confirmée par trois collaborateurs des laboratoires Sandoz, qui ingérèrent 50 µg de LSD-25 et subirent des effets qui restaient "tout à fait impressionnants et fantastiques".

Le Dr Hofmann fut immédiatement convaincu de l'importance de cette molécule pour un usage en psychiatrie [1]. Après des études sur l'animal, la première expérimentation systématique du LSD-25 sur l'homme fut publiée en 1947 par le Dr Werner A. Stoll, fils du Pr A. Stoll, responsable de la recherche pharmacologique des laboratoires Sandoz [6]. L'étude décrivait l'expérimentation de l'acide lysergique sur des patients "sains d'esprit" ou schizophrènes, y associant également le témoignage de l'autoexpérimentation du Dr Stoll. Afin d'approfondir l'utilisation potentielle de ce "phantasticum" dans la pathologie psychiatrique, les laboratoire Sandoz mirent à disposition des équipes médicales du monde entier le LSD-25; il était alors distribué gratuitement en échange de l'accès aux résultats de recherches [8].

L'étude de W. A. Stoll ayant fait sensation chez les psychothérapeutes [9], la recherche allait progressivement s'intensifier au cours des années cinquante et prendre sa place dans la recherche psychiatrique générale. Nous avons dénombré une centaine de publications médicales impliquant le LSD-25 en 1951; dix ans plus tard ce nombre avait dépassé le millier [10]. Les premières études se concentraient sur l'exploration du fonctionnement cérébral via la qualité dite "psychotomimétique" de la molécule, dont l'administration mimerait les symptômes de la psychose. Dans la lignée de l'étude du Dr W. A. Stoll, la molécule était alors utilisée pour des recherches sur la nature de la psychose mais également pour la détente psychique en thérapie psychanalytique chez un public "au psychisme sain" [Annexe 1] [11]. Une étude de 1950 évalua pour la première fois le bénéfice de l'administration d'une faible dose de LSD-25 chez le psychotique afin de permettre la verbalisation d'élements refoulés pendant le délire toxique induit [12]. Amorçant l'élargissement des indications de recherche, des études sur les qualités thérapeutiques du LSD-25 se mirent en place. C'est ainsi que le Dr Charles Savage publia en 1952 la première étude cherchant à évaluer le bénéfice d'une administration de faible dose de LSD-25 chez des patients "dépressifs" [13].

Si ses conclusions restèrent très modestes, l'utilisation de faibles doses de LSD-25 dans un rôle d'aide à la psychothérapie se developpera, permettant ainsi l'émergence d'une thérapie dite "psycholytique" (issu du grec psyché signifiant l'âme, et lysis, délier). Cette appellation fut proposée en 1960 par Ronald A. Sandison [14] pour nommer une méthode initiée dès 1953 au Royaume-Uni [13], ayant permis la prise en charge d'environ 7 000 patients dans dix-huit services à travers l'europe [9].

De l'autre côté de l'Atlantique, un soir d'automne 1953, deux chercheurs de l'hôpital de Weyburn au Saskatchewan qui étudiaient le LSD-25 comme *psychotomimétique* eurent l'idée d'un traitement différent. Il s'agissait d'utiliser une forte dose de LSD-25 afin d'induire un important délire, semblable au *delirium tremens*, grâce auquel les patients pourraient se détacher de leur addiction à l'alcool [9]. C'est d'ailleurs l'un de ces deux chercheurs, le Dr Humphry Osmond, ennuyé de l'absence de dénomination décrivant précisément l'effet du LSD-25 -depuis le trop réducteur *psychotomimétique* jusqu'au discordant *hallucinogène*- qui chercha un nouveau terme lors d'un échange épistolaire resté célèbre avec Aldous Huxley.

²Selon le terme développé dans le premier quart du XXe siècle pour décrire les "substances hallucinogènes" par le toxicologue allemand Louis Lewin [1], parfois considéré comme « le père de la psychopharmacologie moderne » [7].

À la proposition suivante de l'écrivain :

To make this mundane world sublime Just half a gram of phanerothyme

Le docteur répondit poétiquement :

To fall in Hell or soar Angelic You'll need a pinch of psychedelic³

Combinant les racines grecques *psyche* signifiant l'âme, et *delis* signifiant rendre visible [10], H. Osmond inventa en 1956 un terme « *qui inclue les concepts d'enrichissement de la pensée et d'élargissement de la vision* » dans le lexique anglais [15]. Il le présentera l'année suivante à l'académie des sciences de New York.

La description de l'effet uniquement pathologique du LSD-25 devint en effet trop réductrice. Les auto-expérimentations conseillées par Sandoz dans sa notice de délivrance afin d'explorer la pathologie mentale [Annexe 1], avaient engendré des expériences qui s'avéraient très positives lorsque les soignants étaient chez eux dans des conditions confortables, à l'inverse des patients qui, dans des conditions hospitalières, décrivaient l'expérience comme angoissante [16]. Ajouté à la difficulté pour le thérapeute de contrôler le cours de l'expérience du sujet sous LSD-25, le problème de méthodologie entourant l'utilisation de cette molécule devint prégnant. En cette deuxième moitié des années cinquante, ces problématiques se résolurent dans le développement d'un encadrement particulier de l'expérience psychédélique, par lequel le patient était préparé et chaleureusement accompagné dans ce que l'on appellera plus tard le "set and setting".

Le développement de ces concepts permit l'élargissement des indications thérapeutiques : depuis l'addiction à l'alcool vers d'autres addictions, les troubles psychiques post-traumatiques, les névroses obsessionnelles, certaines douleurs dont les migraines ou encore l'anxiété de fin de vie [17]. A la fin des années cinquante, le LSD-25 était étudié par de nombreuses équipes à travers le monde et les recherches concerneront jusqu'à la fin de la décennie suivante environ 40 000 cas publiés dans les revues scientifiques. Le LSD-25 était alors "la substance pharmacologique la plus étudiée au monde" [18]. En France, pays de la découverte de la Chlorpromazine en 1951⁴, l'orientation de la recherche psychiatrique se fit plutôt vers les neuroleptiques et la diminution de l'implication du psychiatre dans le traitement. Si les chercheurs purent montrer de l'intérêt pour les psychédéliques, ces molécules restaient aux antipodes de la pratique nationale et ils n'eurent jamais le temps d'adopter l'accompagnement thérapeutique du set and setting développé dans les pays anglo-saxons [20].

Et pour cause, les années soixante vont voir le LSD-25 disparaitre du champ de la recherche scientifique.

Il est vite apparu aux chercheurs que les possibilités offertes par le LSD-25 dépassaient le simple cadre de la recherche clinique et thérapeutique. La dimension spirituelle associée à l'expérience psychédélique fut, outre une raison justifiant l'invention de ce terme, à l'origine de profonds débats dans la communauté scientifique. Placé dans les conditions du *set and*

Pour rendre ce monde dérisoire sublime, juste un demi-gramme de phanérothyme

3

Du grec phaneros, "visible, manifeste", et thymos "esprit, âme"

Pour sonder l'enfer ou vous élever vers des cieux angéliques, vous aurez besoin d'une pincée de psychédélique [4]

⁴Première molécule anti-psychotique dont les indications psychiatriques furent découvertes en 1952 à l'hôpital Saint-Anne par le psychiatre Jean Delay et son équipe [19].

setting, les patients décrivaient leurs expériences en termes spirituels et les médecins avaient de plus en plus de mal à tracer la frontière entre les dimensions scientifiques et mystiques de l'expérience [10]. Ces réflexions étaient au coeur d'échanges entre différentes équipes australiennes, canadiennes, états-uniennes et mexicaines travaillant avec les psychédéliques et réunies depuis 1955 dans une Commission pour l'étude de l'imagination créative. Cette collaboration fut créée grâce à un personnage trouble mais indissociable de la recherche psychédélique : Alfred Matthew Hubbard [10]. Sans formation médicale mais possédant un réseau tentaculaire, intermédiaire pour les laboratoires Sandoz aux USA dans le début des années cinquante, il s'était impliqué dans la diffusion d'informations entre les différentes équipes de chercheurs utilisant les psychédéliques. Il fut aussi le premier à avoir souligné l'importance de la composante mystique dans la thérapeutique psychédélique [8]. Cette dimension, les médecins vont progressivement souhaiter l'étudier. Citons le Dr Stolaroff, sur la côte ouest des USA, qui créera la Fondation Internationale d'Études Avancées en 1961 afin d'explorer le potentiel du LSD-25 dans l'amélioration de la créativité et de la personnalité. Ou encore une équipe de Harvard qui débutera en 1962 des recherches concernant la mystique induite par la psilocybine⁵ pour explorer le rapport entre une extase provoquée et l'extase religieuse. Mais la communauté médicale allait progressivement se déchirer autour de cette place accordée au spirituel dans le soin, notamment après la publication d'un article en 1963 par Roy Grinker -premier éditeur des archives psychiatriques pour l'Association Médicale Américaine- disqualifiant ces chercheurs dont l'approche "mystique" contrarierait le sérieux des investigations [7].

C'est en effet dans un contexte de profonde modification de la recherche scientifique que s'inscrivaient ces critiques. À la fin de l'année 1961, la révélation de la toxicité du thalidomide dont l'utilisation comme antiémétique gravidique aura été responsable de plus de 10 000 cas de malformations foetales, bouleversa la société. Les effets tragiques de ce médicament reconnu comme "remarquablement sûr" par les autorités allemandes, canadiennes ou états-uniennes, jeteront un discrédit certain sur les tutelles médicales en charge de la validation des thérapeutiques [10]. Ceci aboutira l'année suivante au vote par le congrès états-unien de l'amendement dit de Kefauver-Harris, introduisant la nécessité d'essais cliniques randomisés en double aveugle pour la validation de nouveaux traitements expérimentaux par la Food and Drug Administration (FDA)[22]. Les études utilisant le LSD-25 voyaient alors leurs conclusions remises en cause devant l'absence de respect du cadre strict dorénavant dévolu aux essais. L'environnement personnalisé et la proximité du thérapeute dans les thérapies psychédéliques ou les méthodes psychothérapeutiques de la pratique psycholytique ne se conformaient pas à ce que l'historien Harry Marks appella le "développement scientifique purgé de toute subjectivité individuelle" [23]. A partir de 1963, des études soumises à des critères d'évaluation objectifs, qui écartaient la mise en place du dispositif de set and setting, arrivaient à des résultats bien moins extraordinaires et contribuèrent à remettre en question la probité des chercheurs du domaine psychédélique. Ceux-ci allaient défendre leur bilan et leurs recherches face au modèle qui se mettait en place, au premier rang desquels H. Osmond, qui enjoignit ses confrères à ne pas repousser quelque chose qui leur semblait inhabituel pour la raison simple que « cela transcende les ornières coutumières de notre pensée, ce que nous nous plaisons à élever à la dignité de logique et de raison» [8]. Mais la dimension spirituelle, le non respect de la méthodologie scientifique mise en place et l'absence de solution convenable pour l'utilisation d'un placebo dans ces recherches scellèrent la marginalisation de ces chercheurs dans la communauté médicale. Ils furent accusés par le Dr R. Grinker en 1964

⁵Alcaloïde psychédélique isolé par le Dr A. Hofmann à la fin des années cinquante à partir du champignon sacré *Psilocibe mexicana* cultivé par Roger Heim au *Muséum national d'Histoire naturelle de Paris*. Utilisé depuis des siècles au Mexique dans les cérémonies traditionnelles, ce champignon est (re)découvert en occident grâce à la première participation d'étrangers à une cérémonie utilisant le *'nti'sitho* (son appellation mazatèque), guidée par la *curandera* Maria Sabina dans la sierra mazatèque en 1953 [21].

d'utiliser des "méthodes non scientifiques non contrôlées" dans le Journal of the American Medical Association [7]. Ceci fit dire au Dr Janiger, praticien psycholytique de la côte Ouest des USA que « ceux qui, parmi nous, étaient considérés comme des pionniers se retrouvèrent du jour au lendemain rien moins que des charlatans » [8].

Mais le sujet du LSD-25 et des psychédéliques avait quitté la sphère du débat confraternel pour venir nourrir une controverse dans l'espace public.

La molécule échappait de plus en plus à son encadrement médical. Dans les années cinquante, certains intellectuels qui avaient pu faire l'expérience des états étranges de conscience induits par l'acide lysergique commençaient à y voir une source d'épanouissement personnel. À cet égard, on pourra noter la présence de deux écrivains à la *Commission pour l'étude de l'imagination créative* chapeautée par l'autoproclamé directeur scientifique Alfred M. Hubbard. L'un d'eux était Aldous Huxley, accompagné en 1955 dans sa première expérience au LSD-25 par A. M. Hubbard [8]. L'auteur avait déjà témoigné d'une expérience psychédélique dans son ouvrage intitulé *Les portes de la perception* et partageait avec son directeur scientifique le sentiment que les molécules psychédéliques ouvraient la voie à une épiphanie qui pourrait bouleverser la société. Pour ce faire, Hubbard développa une conception plutôt élitiste de la diffusion des molécules psychédéliques, étant convaincu que "s'il pouvait offrir une expérience psychédélique aux principaux responsables des cinq cents plus grosses entreprises américaines, il pourrait changer la société toute entière" [25].

Si la stratégie élitiste du prosélyte Al Hubbard progressait discrètement dans les hautes sphères sociales états-uniennes en ce début des années soixante, un autre zélateur de la cause psychédélique fit son apparition sur la côte est des États-Unis.

En 1962, cela fait deux ans que des "expérimentations sur l'expansion de la conscience" avaient débutées à Harvard dans le cours de psychologie de Timothy Leary via l'usage de psilocybine. Le LSD-25 vint alors compléter l'arsenal des substances utilisées par le professeur Leary auprès de centaines de personnes afin de décrire l'expérience psychédélique. Le cours était de plus en plus critiqué à l'université de par le côté sectaire qui entourait les pratiques du professeur de psychologie et de ses associés (dont son collègue Richard Alpert), mais également devant l'absence d'encadrement médical de ces séances [8]. À la fin de l'année, T. Leary confessera d'ailleurs que "ces produits [étaient] trop puissants et trop controversés pour faire l'objet de recherches dans un contexte universitaire" [4]. Ces expériences firent l'objet d'un article exagérateur dans la presse régionale et le psychologue, non avare de provocation par voie de presse, quittera Harvard à la fin de l'année scolaire. Il fonda alors la Fédération Internationale pour la Liberté Intérieure dont le projet était clair : initier le plus d'états-uniens possible aux psychédéliques puissants, car la transformation de la société toute entière serait acquise une fois dépassée la barre des quatre millions de consommateurs de LSD-25 [4].

En 1963, les derniers brevets de fabrication du LSD-25 des laboratoires Sandoz devinrent caducs, le marché noir florissait et les chercheurs en psychédéliques avaient de plus en plus de mal a trouver des sujets inexpérimentés pour leurs études. Ces scientifiques s'inquiétaient également d'être associés à T. Leary et son comportement provocateur. Le Dr Hoffer, chercheur associé avec le Dr Osmond dans les thérapies des troubles de l'usage de l'alcool au Canada, craignait que "la publicité de la part de Leary et Alpert puisse entrainer la suppression du LSD" [10].

Les premières communications grand public autour du LSD-25 apparues en 1954 présentaient les choses positivement. Un article de Sydney Katz -My 12 hours as a madmanfut publié dans le Mac Lean's National Canada Magazin pour témoigner de son expérience colorée au sein du service du Dr Osmond. En Allemagne, on vit également paraître dans

⁶Publié en 1954, il y décrit son expérience avec la mescaline. Premier alcaloïde psychédélique découvert à la fin du XIXe siècle par Arthur Heffter, il est présent dans les cactus Américains *Lophophora williamsii [Peyotl]* ou *Echinopsis pachanoi [San Pedro]* et utilisé dans certaines sociétés traditionnelles américaines notamment pour combattre l'alcoolisme au début du XXe siècle [24].

un magazine à grande diffusion un article sur l'expérimentation par le peintre Wilfried Zeller de "quelques gouttes d'acide lysergique" à la clinique universitaire de Vienne [1]. Mais c'est à la fin de cette décennie avec la publication de l'interview de la star hollywoodienne Cary Grant en 1959 dans Look que le grand public prendra connaissance des thérapies au LSD-25 [1]. Témoignant de sa "renaissance" en s'étant "débarrassé de son égo" grâce au traitement au LSD-25 du Dr Janiger, cet article eu un retentissement national. Le LSD-25 devenait à ce moment là le sujet d'écrits généralistes concernant ses effets et plusieurs livres qui en traitaient devinrent des best-seller. Pour autant certaines rubriques se montraient critiques, se concentrant en ce début des années soixante sur le cas du Dr Leary ou sur la propagation du marché noir [10].

Le changement survint pendant l'année 1966, date à laquelle la couverture médiatique autour du LSD-25 prit la tournure d'une panique morale⁷. Le sensationnalisme explosait et le nombre d'articles sur le LSD-25 du New York Times passa par exemple de 5 à 500 publications annuelles en l'espace d'une année [10]. Les rumeurs prirent tellement d'ampleur que des chercheurs sérieux comme le Dr Sidney Cohen -qui avait affirmé l'absence de toxicité du LSD-25 sous réserve d'une stricte utilisation médicale et prévenu contre les dérives de son utilisation profane- arrêtèrent purement et simplement leurs recherches [16]. En avril, les laboratoires Sandoz bloquèrent les approvisionnements des équipes du monde entier face au "détournement des drogues hallucinogènes" dans lequel "l'afflux incontrôlable d'articles dans la presse à sensation n'est pas sans avoir joué un rôle" [1]. L'affolement qui entourait cette molécule, devenant le symbole d'une certaine identité culturelle divisant les générations, se répandit également en France où les articles invraisemblables se succédèrent en cette année 1966 [26].

Les utilisations cliniques de la molécule avaient alors totalement disparu de la discussion [10]. Le LSD-25 essuiera de nombreuses fausses accusations, y compris dans les journaux scientifiques, comme dans cet article en 1967 sur les mutations chromosomiques induites par le LSD-25 publié dans le *New England Journal of Medecine (NEJM)* [27]. Bien que le *NEJM* publie en avril 1971 un nouvel article réfutant l'hypothèse de la toxicité génétique du LSD-25 [27], la molécule vint alors d'être classée par l'ONU dans le tableau 1 des psychotropes placés sous contrôle international [28].

Cette législation internationale suit une dynamique qui prit racine aux USA dans le plus grand secret. C'est dans le début des années cinquante, alors que le nombre d'équipes médicales s'intéressant au LSD-25 était infime, que la CIA débuta un programme étudiant l'utilisation de l'acide lysergique pour la manipulation des cerveaux [8]. Testé sur des sujets par un réseau de médecins collaborateurs, les espoirs initiaux diminuèrent rapidement car l'expérience engendrait une grande anxiété et une perte du sens de la réalité [8]. Cela n'empêcha pas le déclenchement au printemps 1953 du programme MK-Ultra qui envisagait l'acide lysergique comme outil d'interrogatoire ou substance incapacitante.

La CIA était par ailleurs impliquée en sous-main dans les recherches cliniques autour du LSD-25 à travers différentes organisations ou sociétés. Les auteurs Martin A. Lee et Bruce Shlain écriront dans leur enquête « [qu'] il était impossible à un chercheur s'attaquant au LSD de ne pas se frotter d'une façon ou d'une autre au Secret, pour la bonne raison que l'Agence orchestrait l'ensemble des opérations » [8]. Ainsi la CIA puis l'armée avaient utilisé le LSD-25 dans les années cinquante sur leurs effectifs, sur des patients, des accusés ou encore des clients de prostitués, à leur insu ou non, entraînant parfois des dénouements dramatiques [8]. Si la date à laquelle se terminèrent ces expériences reste floue, ces services d'états utilisaient avant tout l'effet destructeur de cette substance sur le "moi", correspondant à la conception psychotomimétique de la molécule [8].

⁷Concept développé en sciences sociales pour décrire l'amplification médiatique alarmiste d'un sujet, renforcé par des réactions politiques exagérant son importance réelle [26].

Cette vision obsolète guidera les décisions politiques qui aboutiront au bannissement de la recherche psychédélique.

Après l'amendement de 1962, les recherches étaient passées aux USA sous autorisation exclusive de la FDA, mais la problématique des psychédéliques engendra trois ans plus tard un durcissement législatif pour contrôler la progression de l'usage populaire de ces molécules. Les Amendements sur le contrôle de l'abus des stupéfiants déclarèrent la vente et la fabrication de LSD-25 criminelle en 1965 [8], obligeant les équipes qui n'avaient pas d'autorisation spéciale à renvoyer leurs stocks à la FDA. Ceci mit un frein supplémentaire à la recherche, avant que l'arrêt de la distribution par Sandoz l'année suivante ne complexifie encore les choses. La brutalité imposée aux scientifiques dans l'arrêt des recherches fut mise en débat par le sénateur Robert Kennedy qui déclencha au printemps 1966 une enquête sur l'organisation et la coordination des programmes fédéraux de recherche sur la drogue. Son épouse Ethel Kennedy avait tiré profit d'un traitement par le LSD-25 et il interrogea la FDA sur son projet de suspendre les recherches avec cette substance : « si ces projets de recherche valaient la peine il y a six mois, pourquoi n'est-ce plus le cas aujourd'hui? ». Mais l'administration fit la sourde oreille. En octobre de la même année, une soixantaine de chercheurs états-uniens recurent une lettre de celle-ci leur ordonnant de cesser leurs recherches [4]. L'amendement de 1965 fut modifié trois ans plus tard pour criminaliser la possession de LSD-25 et transférer son contrôle au Bureau des narcotiques et des drogues dangereuses. Cette même année 1968 vit l'ONU demander aux différentes nations de bien vouloir se conformer au classement du LSD-25 et des autres molécules hallucinogènes dans le tableau des narcotiques [10]. Ce processus aboutit en 1971 au classement définitif du LSD-25 dans la liste des stupéfiants représentant un potentiel abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique [28], faisant fi de milliers de publications scientifiques favorables, dont certaines prouvaient l'innocuité de la substance dans un contexte médical.

En Amérique, un seul programme subsistera mystérieusement à l'hôpital de Spring Grove jusqu'en 1976 sur dix patients en phase terminale de cancer [16], peut être grâce aux bonnes relations du directeur de cet établissement de Washington [4].

En Europe, la législation internationale a également fait disparaitre les recherches avec l'acide lysergique. Seules quelques équipes ont poursuivies les psychothérapies assistées au LSD-25 en Allemagne, Hollande ou Tchécoslovaquie jusque dans les années soixante-dix [29]. Depuis cet arrêt des recherches, la seule équipe qui ait publié des essais cliniques avec le LSD-25 oeuvre en Suisse. Si elle a pu profiter d'une période de cinq ans d'utilisation entre 1988 et 1993, sa première étude clinique avec le LSD-25 est publiée en 2014, elle concerne l'anxiété de fin de vie [30]. La deuxième étude est sortie cette année à propos de troubles post-traumatiques résistants aux traitements classiques, associant une psychothérapie accompagnée de MDMA⁸ ou de LSD-25 [31]. Les recherches fondamentales avec l'acide lysergique ont elles aussi repris depuis le début du XXIe siècle.

Nous explorerons dans un premier temps les apports scientifiques du LSD-25 : après en avoir détaillé les effets, nous nous intéresserons aux découvertes neurophysiologiques engendrées par ce psychédélique ainsi qu'aux notions qu'il a permis d'éclairer dans le champ de la psychiatrie.

Dans un second temps, nous explorerons l'utilisation thérapeutique du LSD-25 : après avoir examiné l'élargissement de ses indications curatives, nous soulignerons la question du *set and setting* et finirons par aborder les complications liées à l'utilisation du LSD-25.

⁸3,4-Methylenedioxymethamphetamine, molécule de la classe des phényléthylamines. "Entactogène" apparenté aux psychédéliques, elle est utilisée dans cette étude pour ses propriétés « anxiolytiques et prosociales [...] ainsi que le renforcement de l'alliance thérapeutique pour devenir plus résilient, libéré du stress et moins ambivalent » [31].

2 LSD-25: Un outil scientifique

2.1 Description des effets physiques et psychiques

La première publication sur le LSD-25 date de 1947, elle décrit cliniquement des symptômes végétatifs et moteurs auxquels s'associent des perturbations de la perception avec des hallucinations visuelles, une perturbation des émotions (euphorie, dépression) et des troubles cognitifs avec une accélération du cours de la pensée, une petite variation de la conscience mais un maintien du jugement [32].

Le dosage du LSD-25 influence l'intensité des symptômes mais nous allons décrire les symptômes liés à l'ingestion d'une à deux centaines de microgrammes de LSD-25 ⁹. Si les phénomènes induits par cette molécule ne peuvent pas être prédits ni compris en termes purement pharmacologiques [34], un syndrome clinique de base peut être dégagé.

2.1.1 Effets physiques

Dès les premières études il est fait mention de symptômes neurovégétatifs constituant la première phase de l'intoxication et apparaissant rapidement après l'ingestion [35]. Ceux-ci prédominent sur le plan sympathique, la mydriase est l'effet le plus commun (et d'ailleurs l'unique symptôme retrouvé à l'examen clinique du Dr Hofmann lors de la première prise volontaire de l'histoire du LSD-25 le 19 avril 1943 [1]). Cette dilatation pupillaire ainsi que l'augmentation de température corporelle sont les seuls effets physiologiques significativement reliés à l'intoxication au LSD-25 [36, 37].

Il a également été remarqué une modeste augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque [36]. L'examen somatique retrouvera une exagération des réflexes ostéotendineux [33] sans autres signes pyramidaux [38].

Certains effets parasympathicomimétiques ont été décrits (notamment une hypersalivation qui fut traitée par de l'atropine avec succès dans un protocole de 1951 [39]), confirmés depuis dans certaines études, ils seraient attribuables à une activation des centres corticaux supérieurs [33]. Si de nombreux autres symptômes cliniques ont pu être rapportés, ils peuvent être considérés dans leur majorité comme induits par les réactions psychologiques à la substance [33]. Il n'y a aucun changement significatif d'autres fonctions physiologiques.

À cette phase prodromale succède une période d'état, dans laquelle les symptômes neuropsychiques prédominent, engendrant l'altération de différentes fonctions supérieures. C'est à cette phase que correspond le "trip" ("voyage"). Terminologie dorénavant profane, cette dénomination fut initialement inventée par les scientifiques de l'armée états-unienne pour décrire une séance sous LSD-25 [8]; nous lui préférerons le qualificatif d'expérience psychédélique.

2.1.2 Modifications perceptives

Le LSD-25 produit au niveau perceptif un effet éclatant et la conscience est intensément impactée par les stimuli sensoriels [40].

Au premier plan viennent les troubles visuels, par l'intensification des couleurs, une modification de la perception en trois dimensions, des ondulations, une respiration des objet... Il peut y avoir une augmentation de l'imagerie élémentaire (sous forme géométriques notamment) ou de l'imagerie complexe, dont l'esthétique est exacerbée, agrégeant parfois des souvenirs en surimpression de la réalité [34, 40]. Ces effets visuels sont intensifiés par la fermeture des yeux [40].

⁹Dans les années cinquante la CIA évaluait à 150 μg la dose efficace [8]; dose standard de 100 à 200 μg confirmée dans l'étude pharmacologique du Dr Passie au XXIe siècle [33].

Le patient vit également des perturbations somesthésiques, avec une modification de la sensibilité tactile ou thermoalgique [41].

Des perturbations auditives sont également possibles dans une moindre mesure [36]; des synesthésies caractérisent également ces modifications perceptives, mélangeant notamment les domaines visuels et auditifs [34]. Parfois, le gout et l'odorat sont décrits comme modifiés.

Enfin, la perception du temps est fréquemment déréglée lors de l'expérience psychédélique, le plus typiquement ralentie, quelquefois accélérée ou complètement figée [40]. Son ralentissement pourrait témoigner de l'augmentation du nombre d'évènements subjectivement vécus par unité de temps [34].

C'est par l'analyse des signaux qui nous arrivent de l'environnement externe ou interne que nous construisons la réalité, et les intenses modifications perceptives de l'expérience psychédélique ont pu expliquer l'utilisation du terme *hallucinogène*. Celui-ci pourrait être pertinent s'il avait gardé son sens premier, *hallucinor* signifiant «se promener dans l'esprit» [42], plutôt que de suggérer une distinction sans équivoque entre ce qui est réel et ce qui ne l'est pas. Comme l'expliquent les Dr Grinspoon et Bakalar dans leur ouvrage clé de l'analyse du processus psychédélique au XXe siècle, «La ligne entre une vision symbolique et une illusion, ou entre la suspicion et la paranoïa n'est pas toujours facile à tracer» [40].

2.1.3 Troubles émotionnels

Les effets émotionnels sont probablement encore plus profonds que les effets perceptifs. Labiles, ils varient d'un sujet à l'autre mais aussi chez un même sujet au cours de l'expérience. La réaction peut être euphorique autant qu'anxieuse, dépendant en cela des variables extérieures [34]. Le sujet sous LSD-25 devient extrêmement influençable, réagissant avec une sensibilité exacerbée aux changement d'expression, de gestuelle ou d'environnement [40]. La perception intérieure est également primordiale, l'interprétation des effets produits par l'acide lysergique pouvant infléchir fortement l'humeur. Une apparente apathie peut aussi être constatée chez le patient, elle est souvent reliée à des perturbations cognitives qui viennent alors l'accaparer¹⁰ [43].

La pratique clinique va progressivement introduire une préparation du patient à l'expérience psychédélique et ses bouleversements émotionnels [nous y reviendrons].

Quelque soit la coloration : positive, neutre ou négative, les réactions thymiques peuvent être extrêmes. L'humeur prend alors une telle importance dans l'expérience psychédélique qu'elle la colore intégralement [34].

2.1.4 Perturbations cognitives

Il y a tout d'abord les troubles du cours de la pensée, avec des phénomènes de bloquage ou de fuite des idées, parfois des incohérences ou des réponses erratiques et un raisonnement par analogie [34].

Considérant le fait que les symptômes physiques, perceptifs et humoraux perturbent grandement la participation des sujets aux tests cliniques, il a malgré cela été possible de relever une perturbation significative des fonctions cognitives. Les patients présentent une diminution de l'attention et de la concentration, de la mémorisation ou de certaines performances arithmétiques [33]. Les processus de réflexion semblent moins impactés par le LSD-25, les sujets restant toujours «pleinement conscient de ce qui se passe autour d'eux, sont à même d'en faire le compte-rendu oral ou écrit, et s'en souviennent parfaitement par la suite » [44].

¹⁰La comparaison entre les notes prises par les soignants et le témoignage des patients a posteriori permettra de constater, par exemple chez le Dr Osmond [10], qu'une attitude de retrait observable pouvait en réalité cacher une intense activité subjective intérieure.

Le contenu de la pensée est également modifié, avec une attribution de signification à des éléments sans importance ou des idées bizarres liées aux modifications dans le domaine perceptif [34] mais également un attrait majoré pour la philosophie ou la théologie [43].

L'originalité de l'expérience psychédélique réside dans cette singularité : les nombreuses perturbations des domaines perceptifs, émotionnels ou cognitifs s'imposent au sujet mais celui-ci reste vigilant et non obnubilé [34]; il pourra décrire avec une remarquable clarté l'expérience après-coup et vivre cette puissante expérience sans subir son inévitable pendant qu'est la «gueule de bois» [1].

2.1.5 Déroulement de l'expérience psychédélique

Le déroulement de l'expérience psychédélique a été décrit dans de nombreuses études. Nous prendrons pour repère le continuum élaboré par les Dr Chwelos et Blewett en 1959 dans le cadre d'une utilisation thérapeutique du LSD-25. Cet ouvrage a accompagné de nombreux thérapeutes psychédéliques dans les années qui suivirent [43].

L'expérience psychédélique se compose de 6 stades qui tendent à s'enchainer chronologiquement.

Les deux premiers stades correspondent aux réactions de fuite :

1. Fuite dans les idées ou dans l'activité.

Réaction contre les effets de la substance en se concentrant sur des concepts hors de sa personne ou sur une activité pouvant absorber son attention pour tenter de minimiser les effets de la substance par diversion.

2. Fuite dans les symptômes.

Semble reliée à une incapacité ou une absence de volonté à diriger son attention sur quelque chose d'extérieur à soi, le patient va développer des symptômes variés, exprimant jusqu'à la peur de mourir.

Ces deux niveaux d'expérience peuvent découler d'une posologie d'administration assez faible ou d'une appréhension précédant le traitement; le patient n'en retire pas ou peu de bénéfice thérapeutique.

Les deux stades suivants décrivent des réactions assimilées à des vécus psychotiques, correspondant à la vision *psychotomimétique* de la substance :

3. État confusionnel.

Caractérisé par les distorsions perceptives massives et la confusion qu'elles induisent, écrasant toute possibilité d'interprétation.

4. Pensées paranoïaques.

L'intensité de la confusion tend à diminuer car l'étrangeté de l'expérience est attribuée à la substance. Mais la remise en question de tout ce que vit ou perçoit le patient entraine un sentiment d'impuissance qui, associé au sentiment exacerbé d'empathie, démasque les aspects les plus honteux de sa personne. Pour prévenir les comportements agressifs et hostile, la confiance entre le sujet et le thérapeute est ici primordiale.

Ces deux niveaux sont les lieux d'un conflit. Il vient confronter les lacunes de la réalité habituelle, révélées par la substance, avec la réalité alternative insatisfaisante proposée par l'expérience.

Les deux derniers stades correspondent à la résolution de ce conflit, permettant une expérience stabilisée :

- 5. Acceptation de l'expérience dans une dichotomie de réels de validité équivalente. Le patient accepte comme authentique ses capacités de réflexion accrues, son empathie exacerbée et se met à apprécier, accepter et comprendre l'autre. Le cours de sa pensées est fréquemment interrompu par un *« dilemme des alternes »* mettant aux prises les deux réalités différentes qui s'entrechoquent.
- Acceptation de l'expérience dans une réalité unifiée.
 Le patient accède ici à un principe d'unité fondamentale avec lequel il est parfaitement en accord.

Ces deux états sont décrits comme ceux dans lesquelles les avancées thérapeutiques sont les plus complètes.

Cette trame reste une approximation du déroulé d'une expérience sous LSD-25 dans son utilisation thérapeutique avec des doses importantes. Mais la nature de l'expérience psychédélique peut être très variée, dépendant à la fois de la personnalité du sujet et du contexte de l'expérience; le déroulement de cette celle-ci peut s'interrompre à n'importe quelle étape, donnant lieu à des réponses très différentes [34].

Il apparaît alors important de dégager certaines formes d'expérience psychédélique, comme ont pu l'établir en 1966 les Dr Pahnke et Richards à partir d'expériences impliquant différents psychédéliques (principalement le LSD-25, la Mescaline et la Psilocybine) [45] :

- Une expérience *esthétique*; caractérisée par la modification et l'intensification de toutes les modalités sensorielles.
- Une expérience *psychodynamique*; caractérisée par l'émergence dans la conscience de matériel préalablement inconscient.
- Une expérience *psychotique*; caractérisée par une peur intense, panique, avec des idées délirantes de méfiance ou de grandeur et une confusion mentale.
- Une expérience *cognitive*; caractérisée par une pensée lucide permettant l'apparition de perspectives nouvelles et l'appréhension de problématiques complexes.
- Une expérience *diverse*; dans laquelle sont rangées les expérience mixtes, ainsi que les phénomènes psychosomatiques induit par une résistance à l'expérience¹¹.
- Une expérience *paroxystique* ; cosmique, transcendantale ou mystique, le « *pic psyché-délique* » est déterminé par 9 critères :
 - Sentiment d'unité interne ou externe, respectivement : dissolution de l'égo dans une conscience pure, dans l'être; ou disparition du sujet avec le sentiment que "tout ne fait qu'un".
 - Objectivité et réalité; coordination entre une illumination ou une profonde connaissance de l'être et de l'existence avec la conviction de son objectivité et de sa vérité. Ceci s'apparente à la *qualité noétique* développée par William James dans ses travaux sur l'expérience mystique¹² [45].

¹¹On pourrait la rapprocher d'une sixième catégorie élaborée dans un rapport canadien sur les psychotropes en 1973; l'expérience *désagréable non psychotique* [34].

¹²Notion qu'il appelle aussi *intuition*. James W. L'expérience religieuse : essai de psychologie descriptive. (Paris). Bibliothèque nationale de France ; 1906. XXIV-449.

- Transcendance du temps et de l'espace.
- Sentiment de sacralité; à un niveau plus basique que les concepts religieux ou philosophiques.
- Sentiment positif profond; de l'ordre de la joie et de l'amour, dans sa composante spirituelle plutôt qu'érotique.
- Caractère paradoxal de l'expérience
- Ineffabilité
- Caractère transitoire de l'expérience
- Changement positif de comportement et d'attitude à la suite de l'expérience

Ce dernier critère d'une *expérience paroxystique* induite par des psychédéliques évoque la persistance d'un effet bénéfique dépassant la durée de l'expérience en elle-même.

2.1.6 Effets à moyen et long terme

Au terme de l'expérience psychédélique, il persiste un effet nommé *Afterglow effect* par le Dr Pahnke [46]. Traduit par certains auteurs comme « *effet d'aura* » [42], il est décrit dans les études depuis le début des années soixante [47]. Il s'observe dans les jours qui suivent une session thérapeutique et dure entre deux semaines et un mois, engendrant une élévation de l'humeur et de l'énergie associé à une liberté relative vis à vis des anxiétés et culpabilités [46]. Si ce concept reste assez flou, de récentes études sont venues apporter la preuve d'un effet positif persistant à moyen terme (optimisme, ouverture d'esprit et bien-être) après une expérience paroxystique sous LSD-25 [48]. Ce sujet reste à l'étude dans une publication de mai 2022 [49].

Quand aux effets à long terme des psychédéliques, les nombreuses données suggèrent une amélioration psychique globale avec une diminution de l'anxiété et de la suicidalité à long terme [50, 51], ainsi que de la médication psychiatrique¹³. Les mécanismes expliquant ces changements à long terme ne sont pas encore tout à fait élucidés, ils pourraient impliquer une neuroplasticité, des processus génétiques, psychologiques ou encore neuroendocriniens [53]. Car depuis la reprise des recherches au XXIe siècle, la pharmacologie du LSD-25 s'affine.

2.2 Des théories pharmacologiques aux découvertes neurophysiologiques

2.2.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du LSD-25 est inconnue au XXe siècle [37], et si l'expérience subjective se décompose en une phase prodromale puis une phase d'état, cette dernière est présente tandis qu'une grande part de la substance semble avoir été excrétée, ce qui constitue alors un mystère [15]. Le LSD-25 serait totalement absorbé par le tube digestif et semblait se loger surtout dans le foie, seule une infime partie pénétrant le cerveau en passant la barrière hématoencéphalique [33]. La voie d'administration intraveineuse ou intraoculaire accélère l'apparition des symptômes sans en modifier l'intensité. Le délai remarqué entre l'administration intraveineuse et le pic de l'expérience n'est toujours pas bien compris, et il reste à découvrir si le LSD-25 est distribué lentement du fait de sa faible concentration, d'une difficulté à passer la barrière hémato-encéphalique ou encore si il y a du retard dans le mécanisme de réponse [54].

De récentes études ont permis d'affiner la pharmacocinétique du LSD-25, sa biodisponibilité après ingestion est évaluée à 71 % et l'influence du bol alimentaire sur celle-ci n'est pas

¹³Remarquons que ces résultats ne sont pas exclusivement rapportés par l'utilisation du LSD-25, mais également de la psilocybine [51, 52].

claire [37]. Le pic de concentration arrive après 1,5 heure, la demi-vie est de 2,6 heures et la concentration diminue linéairement pendant les douze premières heures. Un doublement du pic de concentration lors du doublement de la dose administrée à récemment été retrouvé [54]. Le métabolite principal du LSD-25 est le 20xo-3Hydroxy-LSD, détecté principalement dans les urines (en bien plus grande concentration que le LSD-25 dont seulement 1 % est éliminé comme tel). S'il dépasse en quantité de nombreux autres métabolites, son rôle psychotrope n'est pas établi [37].

2.2.2 Pharmacodynamie et tolérance

Objet de fascination du fait de ses effets spectaculaires induits par un très faible dosage [55], la pharmacodynamie du LSD-25 est source de recherches actives dès les premières
publications sur cette molécule. Les premiers symptômes débutent entre 45 minutes et une
heure après la prise, aboutissent au pic de l'expérience après deux à trois heures [40]. Réévalué depuis dans une étude souscrivant aux standards actuels de la recherche, le pic de
l'expérience est raccourcit à une heure trois quarts [36]. Cette dernière étude confirme que
l'effet reste haut pendant trois à cinq heures avant de diminuer progressivement [36]. La durée des effets ressentis varie entre huit et vingt-quatre heures en fonction des auteurs [56, 57]
qui s'accordent sur une surveillance d'environ douze heures en pratique clinique. Dans les
années cinquante, les auteurs rapportent également une réminiscence passive de symptômes
dans les huit jours qui suivent [56]. La dose minimale active est évaluée autour de vingt-cinq
microgrammes [33].

La tolérance induite par l'utilisation du LSD-25 est rapidement établie dans la littérature, elle est notamment démontrée par le Dr Isbell au milieu des années cinquante via l'administration de doses croissantes de LSD-25 pour chercher un maintien dans le temps de l'effet psychique [58]. Cette tolérance dure entre trois et cinq jours avant qu'une nouvelle administration puisse être suivie d'effets [59].

2.2.3 Neuropharmacologie/psychopharmacologie

L'efficacité du LSD-25 fait de lui un produit hautement spécifique, dont l'effet semble cibler la psyché humaine [1]. Son utilisation pour décrypter le fonctionnement cérébral et les mécanismes de la psychose apporta, selon le professeur de psychiatrie états-unien Charles Grob, «une grande contribution au développement de la recherche neurochimique [...] à la compréhension des neurotransmetteurs, à l'imagerie cérébrale et à la pharmacologie comportementale» [7].

Cette progression est l'aboutissement de nombreuses pistes.

Anatomie

Les réactions végétatives orientent les premiers chercheurs vers une "diencéphalose" induite par le LSD-25 [32]. La localisation diencéphalique est également corroborée par la présence de symptômes thymiques ou de rires involontaires pour des chercheurs allemands [60]. C'est également l'implication du tronc cérébral qui sera confirmée par une étude au LSD-25 radiomarqué permettant de suivre son cours métabolique dans l'organisme de la souris, principalement au niveau des hippocampes et des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux) [61].

D'autres arguments plaident pour une implication corticale des effets de la molécule. Forrer justifie en 1951 un effet central par la présence d'une mydriase et se fonde sur les effets physiques de la substance pour en déduire l'action corticale du LSD-25 [39], d'autres suspectent une action inhibitrice sélective des hauts centres sympathiques intracorticaux [62].

Les chercheurs remarquent également la participation du lobe temporal devant le fait que sa lobectomie entrave les effets du LSD-25 chez l'homme [63].

L'outil électroencéphalographique, qui se démocratise dans la pratique neurologique des années cinquante [64], reste important en recherche psychiatrique et permet rapidement de déceler une possible augmentation de l'activité corticale sous LSD-25 [62]. Affiné en 1957, le signal perçu confirme l'accélération du rythme cérébral et une diminution de l'amplitude, pouvant alors témoigner d'une désorganisation corticale [65]. La détection d'une activité de décharge inhabituelle dans le lobe temporal grâce à la mise en place d'électrodes intracérébrales chez le macaque confirmera son implication au début de la décennie suivante [66].

Mais tout en suggérant une action complexe des produits hallucinogènes sur le système nerveux, les différentes données à disposition à la fin des années soixante ne permettent pas d'en dégager le schéma [34].

Métabolisme

La compréhension du mode d'action du LSD-25 est une problématique centrale de la recherche sur les psychédéliques. Les scientifiques ne détectent pas de modification de la circulation sanguine cérébrale et les recherches sur la consommation d'oxygène dans le cerveau apportent des résultats contradictoires [67]. Ainsi les chercheurs supposent-ils que l'action se ferait sur des aires trop restreintes, ou engendrerait des effets inverses s'annulant sur le plan global [67].

L'hypothèse d'un mécanisme insulinique est évoquée en cette période ou les cures de Sakel¹⁴ constituent encore une option thérapeutique dans la schizophrénie. Les chercheurs notent une diminution temporaire du besoin en insuline chez les diabétiques traités par LSD-25 [38], et remarquent une diminution de l'effet du LSD-25 en cas d'augmentation de la glycémie [15].

Ces mécanismes ne permettront pas d'apporter une explication métabolique aux effets du LSD-25. Une étude récente a montrée que l'action endocrine du LSD-25 consiste en une augmentation des corticostéroïdes, de la prolactine, de l'ocytocine et de l'adrénaline [36].

En 1952 le Dr Osmond ébranle le monde de la recherche médicale par sa remarque sur la similarité architecturale entre l'alcaloïde mescaline et la molécule d'adrénaline [8]; l'hypothèse d'une interférence dans le cycle de l'adrénaline pour expliquer le mécanisme d'action des psychédéliques est alors soulevée [67]. Justifiant l'exclusion du traitement au LSD-25 pour les patients avec un haut taux d'adrénaline afin de limiter les réactions adverses [10]. Cependant, l'administration d'adrénaline associée au LSD-25 ne semble pas influencer le tableau clinique psychiatrique [62] et les expériences avec l'adrénochrome¹⁵ comme psychédélique n'ont pas abouties [15].

Les Dr Grinspoon et Bakalar dans leur ouvrage précédemment cité, concluent donc en 1979 : « Si nous pouvions trouver le corrélat neurophysiologique précis des effets des psychédéliques, nous aurions un indice important de la structure et du fonctionnement de l'esprit. Ceci était un des objectifs de la recherche sur les substances psychédéliques pendant les vingt ans de son épanouissement, et reste inachevé aujourd'hui. Malgré le fait que très peu soit connu avec certitude, d'interessantes spéculations peuvent découler de l'examen des mécanismes d'action des psychédéliques et leur comparaison avec les changements cérébraux durant d'autres états d'esprit inhabituels » [40].

Une de ces spéculations rapproche l'action du LSD-25 d'un neurotransmetteur dont la structure est découverte au milieu du XXe siècle; la sérotonine.

¹⁴Thérapeutique fondée sur la provocation de coma insuliniques, mise au point par le Dr Manfred Sakel à la fin des années vingt.

¹⁵un dérivé oxydé de l'adrénaline qui fut utilisé, comme l'adrenolutrine, dans un but *psychotomimétique* [15].

Sérotonine

Biochimiquement, la conformation de l'acide lysergique peut être rapprochée de celle de la sérotonine (de formule chimique : 5 hydroxytryptamine; 5-HT). Constituée d'un noyau indolique comme le LSD-25, cette similarité suggère une possible substitution (sans aucunement la justifier, de nombreuses autres molécules avec des noyaux indoles n'occasionnent aucun symptômes psychédéliques) [40]. Il est également à noter que la psilocybine, molécule psychédélique dont les effets se rapprochent grandement de ceux du LSD-25, est constituée elle-aussi d'un noyau indolique. Cette dernière sera beaucoup utilisée dans la recherche neuropharmacologique à la fin du XXe et au début du XXIe siècle; les résultats de ces travaux ont aussi permis d'affiner le fonctionnement neurophysiologique du LSD-25 devant la similarité de leurs effets subjectifs et neuropharmacologiques.

La sérotonine est d'une grande importance dans l'action du LSD-25, si cette hypothèse est «la seule raisonnable et certaine qui se dessine» pour J.P Valla en 1983 [34], l'antagonisme sérotoninergique du LSD-25 est supposé dès 1954, formulé par deux équipes indépendantes, une en Angleterre, l'autre aux États-Unis [68]. L'année suivante, cette hypothèse est écartée devant l'absence d'effets psychoactifs du 2-Bromo-LSD qui bloque pourtant l'action de la sérotonine sur les tissus périphériques étudiés in vitro. La présence de sérotonine dans le système nerveux central des mammifères est connue dès le début des années cinquante, mais les expérimentations directes du LSD-25 dans cette zone sont rares en cette décennie [69].

La preuve d'un effet sérotoninergique central de l'acide lysergique est fournie, au début des années soixante, par la mesure d'une augmentation du neurotransmetteur chez le rat après administration de LSD-25¹⁶. L'immunofluorescence, technique qui fait son apparition au milieu des années soixante, permet de mieux circonscrire la localisation des neurones sérotoninergiques du système nerveux central; localisés en petit nombre au niveau des noyaux du raphé dans le tronc cérébral, les chercheurs découvrent leurs efférences lointaines vers les aires visuelles ou lymbiques du télencéphale [69]. La recherche progresse alors et permet de mesurer directement la diminution des potentiels d'action dans les noyaux du raphé après l'instillation de LSD-25 en 1968 [70]. Cette inhibition des neurones inhibiteurs du noyau du raphé par le LSD-25 et sa conséquence désinhibitrice sur les neurones cible du plan cortical ne sera définitivement corrélée aux symptômes psychédéliques que dix ans plus tard, en 1979 [69].

Mais « l'expérimentation animale a une valeur limitée et les effets des substances purement hallucinogènes sont encore mal compris », pour prendre de nouveau les mots du Dr Valla [34]. Il faut attendre le XXIe siècle pour que le modèle explicatif des effets des psychédéliques et du rôle de la sérotonine dans le cerveaux se précise.

En 1998, le site d'action cortical du LSD-25 (et de la psilocybine) est découvert, il s'agit du récepteur sérotoninergique 5-HT2A (5-HT2AR) [4]. Il s'avère que l'acide lysergique possède une très haute affinité pour ce récepteur post-synaptique et excitateur (supérieure à celle de la sérotonine). Le 5-HT2AR est un des 14 récepteurs à la sérotonine présent dans le cerveau des mammifères mais il s'agit du récepteur le plus abondant au niveau cortical, niveau qui constitue sa localisation principale¹⁷ [71]. Ces cellules, situées dans un cortex associatif de haut niveau, reçoivent les signaux d'autres aires cérébrales et projettent leurs axones vers de nombreuses régions corticales et sous-corticales subordonnées, exerçant notamment un rétrocontrôle négatif sur les noyaux du raphé postérieurs et leurs récepteurs sérotoninergiques 5-

¹⁶Non détectée avec le 2-Bromo-LSD, la similarité des deux molécules n'était pas extrapolable au niveau central [69].

¹⁷Situés plue précisément dans le cortex préfrontal médial, sur les cellules excitatrices pyramidales de la couche V.

HT1A [63]. La stimulation du 5-HT2AR par l'acide lysergique favorise la dépolarisation des cellules pyramidales selon un rythme intrinsèque [63] qui s'avère asynchrone vis à vis des autres zones corticales. Ainsi ce récepteur excitateur spécifiquement stimulé par le LSD-25 engendre, contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, un résultat local inhibiteur amenant une certaine désorganisation dans un processus qui apparaît critique pour le maintien d'un état de conscience normal [63].

Entropie et Mode par Défaut

Il découle de la stimulation des récepteurs 5-HT2A par le LSD-25 une diminution de signal et de connectivité dans des régions cérébrales qui sont normalement hautement actives, fonctionnellement connectées et synchronisées [63]. Les régions inhibées par la stimulation du 5-HT2AR sont intriquées dans une structure cérébrale nommée « mode par défaut » (brain default network). Décrite en 2001, cette structure serait dominante dans notre fonctionnement cérébral et située au sommet d'une hiérarchie de processus neuronaux [72]. Actif en permanence en dehors des moments ou nous sommes concentrés sur une tache précise, le mode par défaut exerce une influence inhibitrice sur d'autres zones plus archaïques et notamment lymbiques [4]. Cette découverte est décrite comme « la plus intriguante et potentiellement la plus importante en neurobiologie des psychédélique » en 2014 [73].

Une fois le réseau du mode par défaut inhibé par l'administration de psychédéliques, la connectivité cérébrale globale augmente entre les zones corticales associatives de haut niveau. L'activité augmente également au niveau de l'hippocampe et du lobe temporal médial, comme suspecté sur les électroencéphalographie du Dr Bente dans les années soixante [65]. On peut noter que l'activité du lobe temporal médial est une des caractéristiques du sommeil REM¹⁹.

Grâce à ces découvertes, l'équipe du Dr Carhart-Harris, chercheur en neuroscience avec les psychédéliques depuis une quinzaine d'années, élabore une notion du fonctionnement cérébral qu'il nomme "entropie". Inspirée de la physique et des mathématiques, ce concept recouvre une notion fondamentale : l'incertitude [74]. Elle correspond à un état cérébral qui voit les réseaux associatifs de haut niveaux augmenter leurs connexions compte tenu de l'atténuation des systèmes d'organisation et de contrainte habituellement actifs²⁰. Cette réaction cérébrale exceptionnellement stimulée par la prise de psychédéliques et notamment de LSD-25 pourrait relever d'une "adaptabilité active" dans des situations critiques, permettant une augmentation de la plasticité cérébrale et de l'adaptation dans des situations de détresse. Pour le Dr Carhart-Harris, «l'entropie représente un outil unique et puissant pour les neurosciences humaines permettant une meilleure compréhension du lien entre esprit et cerveau ainsi que des mécaniques de la conscience» [74]. La mesure de l'entropie est significativement reliée à l'intensité de l'expérience psychédélique subjective mais aussi aux changements psychologiques de long-terme comme l'ouverture d'esprit [75]. Les recherches montrent également que l'inhibition du mode par défaut est significativement corrélée à l'apparition d'une expérience psychédélique paroxystique associée à une dissolution de l'égo [48].

¹⁸Structurellement, le *mode par défaut* est constitué du cortex préfrontal médian et dorsomédian, du cortex cingulaire postérieur, du lobe pariétal inférieur, du lobe temporal latéral et de l'hippocampe

¹⁹Rapid Eye Movement. Ancien sommeil paradoxal

²⁰En physique, l'entropie d'un gaz augmente avec son expansion. La localisation des molécules le constituant devenant d'avantage incertaine à mesure que l'entropie/le volume, augmente. Il est cocasse que les neurosciences actuelles évoquent ainsi une métaphore prisée des années soixante pour décrire les états psychédéliques ; l'expansion de conscience [4].

Pour résumer, l'effet biologique des psychédéliques impliquerait donc :

- 1) La stimulation des récepteurs 5-HT2A
- 2) La dépolarisation de la couche profonde pyramidale
- 3) Une désynchronisation de l'activité corticale
- 4) Une "désintégration" des réseaux cérébraux
- 5) Une augmentation de la variabilité des réseaux associatifs de haut niveau
- 6) Un élargissement des motifs possibles dans le répertoire des connectivités cérébrales au niveau lymbique et paralymbique. [73]

Autres hypothèses

La recherche psychédélique a permis de mettre à jour le rôle probable de la sérotonine en tant que modulatrice de la plasticité cérébrale et de l'adaptabilité face à l'adversité²¹.

Mais le cerveau humain possède quatorze récepteurs à la sérotonine, si l'étude d'un ou deux récepteurs permet d'avancer sur la voie de la compréhension du fonctionnement cérébral, elle ne permet pas l'explication exhaustive du fonctionnement sérotoninergique cérébral ou des psychédéliques en particulier. Certaines études supposent notamment une influence des récepteurs 5-HT2C dans l'absence de propriété addictive des psychédéliques [53].

Il est possible par ailleurs que certaines modifications endocriniennes, notamment l'augmentation du cortisol et de la prolactine, soient induites par l'activité sérotoninergique du LSD-25 [36].

Une hypothèse dopaminergique fut émise dans les recherches des années soixante. Elle est actuellement au coeur de recherches concernant l'implication des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 dans les effets retardés du LSD-25 et notamment dans les troubles comportementaux induits par le LSD-25 [76]. L'implication de ces récepteurs a en revanche été écartée depuis longtemps dans l'explication des symptômes psychédéliques [77], et l'affinité du LSD-25 pour ses récepteurs est bien moindre que pour les récepteurs sérotoninergiques [33].

Si le Dr Hofmann, inventeur du LSD déclarait en 1984 qu'il fallait « réaliser qu'il y a un fossé [entre le fonctionnement cérébral et la conscience] qui ne sera probablement jamais surmonté ou expliqué» [5], force est de constater que les progrès en neuroscience grâce aux psychédéliques ont comblé ce fossé au point que l'enjambement apparaît dorénavant envisageable.

2.2.4 Un développement de théories psychologiques

Un des objectifs du Dr Carhart-Harris est de réconcilier les neuroscience et la théorie psychanalytique, mais son modèle d'entropie cérébrale est l'aboutissement d'une longue intrication entre les psychédéliques et la théorie psychanalytique [63].

L'utilisation psycholytique du LSD-25 se fondait sur l'hypothèse que l'administration de LSD-25 permettait de diminuer les défenses psychologiques, favorisant la révélation des conflits internes par leur formulation directe ou symbolique [40]. Le Dr Sandison, psychiatre britannique et grand praticien des thérapies psycholytiques expliquait dans les années cinquante «[qu'] il y a de bonnes raisons de croire que l'expérience LSD est une manifestation de l'inconscient psychique et que ce matériel peut être utilisé en psychothérapie de même que les rêves, fantasmes et peintures peuvent être utilisés par les psychanalystes » [78].

D'inspiration Jungienne, le psychiatre résumait le matériel fournit par le LSD-25 en trois

²¹ sur ce point, se référer à l'article des Dr R Carhart-Harris et D. Nutt : *Serotonin and brain function : a tale of two receptors.* J Psychopharmacol. sept 2017

rubriques:

- -La reviviscence et le travail émotionnel sur des souvenirs traumatiques parfois oubliés.
- -L'expérimentation d'un second être intérieur, négligé, devant être intégré à la conscience.
- -Le contact avec les archétypes, dont l'expérience de naissance n'est qu'un exemple [78]. Différentes théories ont pu émerger de la pratique thérapeutique au LSD-25, l'une d'elles est apportée par le Dr Stanislav Grof, qui, selon les Dr Grinspoon et Bakalar, a examiné les aspects psychologiques de l'expérience psychédéliques plus longuement et plus étroitement que n'importe qui d'autre [40]. Il émet l'hypothèse d'une présence de « systèmes d'expérience condensée » dans l'inconscient. Constellation de souvenirs associés à un thème unique et une émotion ou une situation traumatique puissante. Ces constellations seraient associées à un symptôme ou à un mécanisme de défense et chaque personnalité serait organisée autour de plusieurs de ces systèmes [34]. Lorsque l'investissement affectif attaché à un souvenir est hors de proportion avec l'incident réellement rapporté, c'est que le souvenir symbolise tout le système d'expérience condensé auquel il se rattache [40].

Les développements théoriques ont été variés grâce au LSD-25 : de la confirmation des archétypes Jungiens par le biais d'une expérience symbolique mythique, à l'appui de la théorie du traumatisme de la naissance d'Otto Rank par la reviviscence de sa propre naissance [79], ou encore l'utilisation des théories de psychologie transactionnelle par T. Leary [40]. Il ressort néanmoins «[qu'] aucune théorisation originale permettant d'organiser le matériel psychique ne s'est dégagée de la pratique au [XXe] siècle » [34]. Considérant la grande suggestibilité du patient pendant l'expérience psychédélique, il semble que les thérapeutes aient utilisé les courants théoriques pour affermir l'encadrement pratique de l'expérience psychédélique plutôt que comme un outil de développement conceptuel.

Les recherches qui reprennent depuis quelques années offrent en revanche des indices permettant de rapprocher les sciences cognitives et la psychanalyse, le Dr Carhart-Harris réunissant le mode par défaut et le concept de «Moi». Ce dernier, contenant le «sens de soi» ou «égo», est un des concepts les moins abstraits de la pensée freudienne, ce qui justifie qu'il soit choisi pour rapprocher la description neurophysiologique des théories psychanalytiques. Sigmund Freud décrit un état de conscience dans lequel les mécanismes de défense sont moins présents et qui prédomine dans l'enfance : la "conscience primaire". Celle-ci, caractérisée entre autre par des pensées magiques, est fondamentalement différente du type de cognition que possède un adulte humain en bonne santé. Chez ce dernier, la formation d'un égo mature l'a doté d'une capacité de métacognition ²² aboutissant à une organisation de l'esprit plus contrainte et organisée : la "conscience secondaire".

Ainsi, la dissolution de l'égo vécue lors d'une expérience psychédélique paroxystique se rapprocherait de l'expérience d'unité décrite par Freud comme un "sentiment océanique". Elle ramènerait le sujet dans un état de conscience primaire, dissolvant les mécanismes de défense, provoquant une grande entropie cérébrale qui permettrait alors d'assimiler le mode par défaut neurophysiologique à la perception cohérente du moi [63].

L'utilisation du LSD-25 en recherche clinique ouvre donc des champs d'investigations qui vont du fonctionnement cérébral conscient à l'exploration de phénomènes inconscients, en passant par l'élaboration du rôle de la sérotonine dans l'adaptabilité qui nous caractérise en tant qu'être humain.

Mais c'est également vers une meilleure compréhension de la pathologie mentale que se sont tournés les premiers chercheurs, utilisant alors l'outil LSD-25 pour décrypter la psychose.

²²la capacité à réfléchir à ses propres pensées et comportements; la réflexivité psychanalytique.

2.3 Un outil pour comprendre la psychose (utilisation psychotomimétique et auto-expérimentation)

2.3.1 Une utilisation psychotomimétique

Dès la distribution du LSD-25 par Sandoz à partir de 1947, son utilisation est conseillée dans le cadre d'une recherche expérimentale sur la nature des psychoses [Annexe 1]. Le Dr Werner Stoll décrira dans une de ses publication certains aspects de l'expérience avec le LSD-25 lui faisant évoquer une psychose exogène aiguë. Il résume ces modifications autour de deux pôles :

-Un syndrome psycho-organique associant un appauvrissement des idées, une labilité, des persévérations ou encore des troubles de l'expression verbale.

-Des éléments schizophréniformes, se distinguant d'un syndrome schizophrénique vrai en tant qu'il n'emprunte pas ses critères négatifs [80].

Se développe alors une voie de recherche qui utilise le LSD-25 en tant que «psychotomimétique»; elle s'inscrit dans une tradition d'exploration de la pathologie mentale via sa reproduction artificielle, la "psychose modèle". Étape importante dans le développement de la psychopharmacologie, cette théorie suggère que les différents états de conscience sont reliés à des processus chimiques [81]. L'acide lysergique relaie ainsi la mescaline (et plus anciennement le hachisch) dans cette recherche d'une psychose pharmaco-induite au XXe siècle [82].

Si la responsabilité directe de l'acide lysergique dans la schizophrénie est rapidement écartée [1], les partisans de cette psychose expérimentale assimilent initialement la réaction sous LSD-25 à une schizophrénie ou à une paranoïa [82]. Le Dr Osmond décrira que « l'élucidation de ce problème pourrait devenir une de nos prochaines grandes avancées en psychiatrie » [15] et de nombreuses publications détailleront la symptomatologie induite par l'utilisation du LSD-25 et ses points communs avec la psychose. Mais la littérature est décrite comme « assez peu réaliste, les différents types de réponses possibles aux hallucinogènes n'y sont généralement pas considérés, au profit d'un syndrome stéréotypé, et la psychose est de même envisagée comme une entité univoque dans beaucoup d'articles » [83].

La proximité de l'expérience psychédélique avec la psychose est en outre réfutée par d'autres chercheurs, soulignant leurs différences à travers le fait que l'expérience lysergique soit fondée sur la sensorialité, qu'elle prédomine sur le plan visuel plutôt qu'auditif ou encore devant l'absence de véritable délire [8, 84]. Si le degré de chevauchement entre schizophrénie et expérience psychédélique a été vigoureusement débattu [85], il reste que beaucoup d'auteurs admettent une certaine ressemblance entre les deux tableaux cliniques tout en maintenant qu'il existe des différences [34].

Le changement de terminologie publié par le Dr Osmond en 1957 entérinera la nécessaire distinction entre les états psychotiques aigus et l'expérience *psychédélique*. Le Dr Manfred Bleuler, fils du psychiatre à l'origine du terme schizophrénie, formulera une opposition centrale au modèle psychotomimétique lors du premier congrès de neuropsychopharmacologie de 1959. Il conclut que les substances psychotomimétiques ont pu renforcer notre compréhension conceptuelle des psychoses organiques, mais qu'elles n'ont « aucunement contribuées à la compréhension de la pathogénèse de la schizophrénie » [7].

Après avoir été utilisée pour expérimenter les premiers neuroleptiques [65] et avoir crédibilisé une discipline psychiatrique qui cherchait un ancrage dans l'objectivité scientifique, la théorie psychotomimétique est progressivement écartée dans les années cinquante [7]. Les «nombreuses objections à une explication biochimique relativement simple de la schizophrénie» [56] avaient éloigné l'éventualité d'une explicitation univoque de la schizophrénie.

Mais la recherche actuelle révèle de nouvelles similarités entre l'expérience lysergique et la schizophrénie. Citons le réflexe stapédien, ralenti dans la schizophrénie, il semble l'être

également lors d'une intoxication au LSD-25 [36]. Ceci laisse entrevoir une interface entre les recherches actuelles précliniques sur les psychédéliques et cliniques dans la schizophrénie, et vice versa [36]. Dans la recherche autour d'un corrélat neuronal de la schizophrénie, un auteur rapporte que certaines observations pourraient indiquer non seulement que le thalamus mais également le circuit cortico-striato-thalamo-cortical seraient impliqués dans les altérations fonctionnelles cérébrales de la schizophrénie tout comme dans les états modifiés de conscience [86]. Sur le plan thérapeutique, les auteurs montrent que le traitement de la schizophrénie par antagoniste des récepteurs 5-HT2A est un échec [71], mais ils soulignent que certains antipsychotiques pourraient impliquer un antagonisme vis à vis de ce récepteur dans leur efficacité pharmacologique [71].

Les similarités entre l'expérience psychédélique et la psychose restent donc une source de progrès scientifique; cliniquement, l'évaluation phénoménologique de l'expérience psychotique ou psychédélique a également permis certaines avancées.

2.3.2 Échelles phénoménologiques des états altérés de conscience

Pour distinguer la psychose fonctionnelle et pharmaco-induite, le Dr Sandison explique en 1959 que « nous devons abandonner tout indicateur de comportement car insuffisamment spécifiques. Schizophrénie, LSD, alcool, fatigue, frustration, traumatisme cranien; tout cela peut causer des troubles du comportement de nature destructrice ou régressive ». Poursuivant que « notre meilleur compromis serait une échelle d'évaluation. Le problème étant que chaque investigateur établit sa propre échelle et personne n'accepte celle d'un autre » [87].

De même, dans les états altérés de conscience (*Altered States of Consciousness*), le développement d'outils d'évaluation standard initié dans le guide thérapeutique publié en 1959 [43] permet une meilleure comparaison des états subjectifs [81]. Le gold-standard actuel dans cette évaluation est la *5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale* (5D-ASC) [81, 88], elle est le fruit d'une amélioration de l'échelle d'évaluation des "états mentaux anormaux" établie dans les années 1970 par le Dr Dittrich. Il s'agissait alors d'un questionnaire de 72 items soulevant trois dimensions primordiales: Infinité océanique (*oceanic boundlessness, OBN*), Menace de dissolution de l'égo (*dread of ego dissolution, DED*) et Restructuralisation visuelles (*visionary restructuralization, VRS*) [81, 89]. Progressivement modifiée, l'échelle conclue aujourd'hui sur onze dimensions phénoménologiques, permettant d'affiner les différences entre les molécules psychédéliques (Expérience d'unité, Expérience spirituelle, Béatitude, Perspicacité, Désincarnation, Altération du contrôle et de la cognition, Anxiété, Imagerie complexe, Imagerie élémentaire, synesthésies audiovisuelles, changement du sens des percept²³) [89].

Nous pouvons également citer la *Hallucinogen Rating Scale*, développée par le Dr Strassman via ses travaux sur la DMT (Dimethyl-tryptamine, molécule psychédélique appartenant au groupe des tryptamines, proche de la psilocybine) dans les années quatre-vingt-dix ou la *Phenomenology of Consciousness Inventory* développée la décennie précédente, qui sont également utilisées pour décrire et comparer les expériences psychédéliques dans les études scientifiques [81]. Cette dernière échelle a permis d'évaluer dans une étude de 2016 que le LSD-25 engendrait des symptômes comparables aux symptômes positifs d'une réaction aiguë de type psychotique [48]. Les effets des psychédéliques sont donc bien mieux décrits actuellement, acquérant par la même une fonction dans la recherche scientifique explorant la conscience.

Si le rôle du LSD-25 dans la recherche scientifique est mieux circonscrit par le développement d'outils fiables de comparaison, son utilisation se fit également au profit de la formation des cliniciens.

²³Percept : Entité cognitive, constituée d'un ensemble d'informations sélectionnées et structurées en fonction de l'expérience antérieure, et qui sont mobilisées dans une perception particulière. Dictionnaire Larousse.

2.3.3 Outil de développement professionnel

En 1957, dans sa présentation autour des différentes utilisations possibles des «agents psychotomimétiques» le Dr Osmond énonce «une règle d'or qui doit être appliquée dans les travaux avec la psychose modèle. Chacun devrait commencer par soi-même. » [15]. Il s'agit alors de suivre une indication du Delysid distribuée par Sandoz dans le but «[d']entrevoir le monde des idées de la maladie mentale» [Annexe 1]. Dès la première publication d'une recherche clinique avec le LSD-25 en 1947, le Dr Stoll y décrit son autoexpérimentation [1].

Si elle étonne aujourd'hui, cette pratique est commune au milieu du XXe siècle, en Amérique autant qu'en Europe, elle est bien intégrée et respectée parmi les psychiatres et psychologues [90]. Deuxième président de la société européenne psycholytique, le Dr Milan Hausner est un psychiatre Tchécoslovaque qui préconisera, après de nombreuses années d'utilisation pour la formation de ses équipes, l'utilisation du LSD-25 jusque dans les études médicales. Il aurait eu l'habitude de dire «prenez-en pour mieux comprendre vos patients» [90]. Les discordances entre les effets du LSD-25 et la psychose pharmaco-induite n'empêchent pas, dans le début des années cinquante, le Dr Osmond d'expliquer ainsi les bénéfices d'une autoexpérience au LSD-25 : « même le livre le mieux écrit échouerait à transmettre une expérience que beaucoup affirment incommunicable, et le docteur souhaiterait souvent pouvoir entrer dans la maladie et voir avec les yeux du fou, entendre avec ses oreilles, et sentir avec sa peau» [10]. Il n'en reste pas moins que cette pratique était également refusée par certains praticiens. Les comportementalistes auraient refusé cette auto-expérimentation devant l'idée que cela nuisait à leur objectivité [8] et on peut également noter que le Dr Pahnke n'expérimentera la psilocybine qu'après ses recherches à Harvard sur la mystique induite par celle-ci, dans un respect pour son impartialité scientifique (l'expérience se déroulait en deux groupes versus placebo) [4]. A la fin des années soixante, l'opinion médicale considérera progressivement ces comportements comme ambigus [91].

L'utilisation du LSD-25 par les clinicien a pu prodiguer une empathie accrue à l'égard de leurs patients psychotiques [15] qui éveillera dans les années cinquante une attention plus grande à la subjectivité des malades [91].

Il s'agit également pour certains thérapeutes de se familiariser avec le LSD-25 et son utilisation dans un but thérapeutique. L'auto-expérimentation est alors une condition nécessaire afin d'accompagner le patient dans le processus thérapeutique utilisant l'acide lysergique [15].

Ce processus va progressivement se spécialiser et s'étoffer dans ses méthodes et ses pratiques, grandement soutenu par le développement du dispositif dans lequel se déroulera la thérapie, progressant conjointement dans l'évaluation des risques et des complications.

3 LSD-25 : Une molécule thérapeutique

3.1 Des indications qui s'élargissent et des méthodes variées

L'utilisation thérapeutique du LSD-25 est envisagée dès la publication de l'étude de W. A. Stoll en 1947 [1], et s'explique par «l'importance des variations thymiques parfois déclenchées par le LSD-25 » selon le psychiatre Français J.Delay [59]. Inspirées par l'orientation psychotomimétique, les premières études, en langue allemande, explorent les effets thérapeutiques de l'acide lysergique sur des patients psychotiques [92].

La première publication en anglais paraît en 1950 [93], le Dr Bush y poursuit l'exploration du LSD-25 chez les malades *psychotiques* et conclut que l'administration de faibles doses de LSD-25 (30-40 µg) pourrait être un nouvel outil thérapeutique chez ces patients [12]. Mais

cette étude introduit pour la première fois une utilisation chez quatre patients *névrotiques*, décrivant le LSD-25 comme « *ayant profondément influencé leurs progrès* » psychothérapeutiques [12]. Ce premier témoignage d'une utilisation thérapeutique du LSD-25 chez des patients non psychotiques ouvre alors la voie à l'exploration de nombreuses indications thérapeutiques dans les deux décennies qui suivront.

3.1.1 Névroses

Un psychiatre anglais, le Dr Sandison, est un pionnier de l'utilisation thérapeutique du LSD-25 chez les patients souffrant de "psychonévrose" [8]. Il ouvre le premier service hospitalier dédié à Manchester en 1953 [94] et, avec son équipe, publie l'année suivante une étude sur l'utilisation thérapeutique du LSD-25 chez les patients souffrant de névrose obsessionnelle et anxieuse [56]. Cette molécule dont la fonction serait de «perturber les interactions entre les processus mentaux inconscients et conscients mettant alors en marche un enchaînement d'évènements psychiques déterminés par le milieu psychologique du patient » lui permet d'aboutir à des résultats « de la plus grande valeur pour les névroses obsessionnelles classiques » [56]. Il est à l'origine d'une pratique thérapeutique qui est alors peu partagée chez les psychothérapeutes européens, comme en témoigne en 1955 un collègue psychiatre allemand qui utilise le LSD-25 chez des patients réfractaires à la psychanalyse [95].

La méthode initiale consiste en une préparation psychothérapeutique de quelques jours utilisant des barbituriques, puis l'administration de doses progressivement croissantes de LSD-25 à un rythme hebdomadaire (La première dose de 25 µg puis une augmentation jusqu'à 200 µg usuellement; la dose maximale étant de 400 µg) [56]. La durée minimale du traitement est fixée entre six et huit semaines et correspond à autant de séances permettant d'évaluer la pertinence de la thérapie. Les patients, qui étaient pour la plupart en échec de traitement classique et candidats à la lobotomie [94], seront déclarés améliorés ou guéris pour les deux tiers après un suivi de six mois à cinq ans [35]²⁴. Cette méthode donne alors « toutes les raisons d'être satisfaits » [78], elle va se poursuivre jusqu'en 1965 en Angleterre et faire des émules dans toute l'Europe [40].

En 1960, le premier *symposium européen sur la psychothérapie avec le LSD-25* se tient à Göttingen en Allemagne. On y voit le Dr Sandison proposer le terme *«psycholytique »*²⁵ pour nommer la démarche thérapeutique consistant en un suivi psychothérapeutique aidé d'administrations itératives de LSD-25 [14].

Ce terme ne recouvre pas pour autant une pratique clinique univoque et de nombreuses équipes utilisent leurs propres posologies et rythme d'administration en Angleterre, en Allemagne, aux Pays-Bas, au Danemark ou encore en Tchécoslovaquie [40].

Le Dr Leuner, psychiatre allemand, fondera en 1964 la *Société Médicale Européenne de Thérapie Psycholytique* (*European Medical Society of Psycholytic Therapy - EPT*) [96] qui réunira toutes les équipes pratiquant à l'époque à travers dix-huit centres en Europe [40].

Il décrit en 1967 les deux méthodes principales dans l'utilisation *psycholytique* de l'acide lysergique [14] :

-Une technique essentiellement psychologique, qui se focalise sur la relation inter-humaine et le transfert pour induire de nouveaux apprentissages. Aidée par ce lien renouvelé avec le thérapeute, elle implique chez ce dernier un haut degré d'investissement, allant jusqu'au maternage dans certaines équipes²⁶.

²⁴Cette proportion a été calculée en écartant les patients atteints de «*névroses sexuelles* » ainsi que les patients déclarés comme schizophrènes ou psychopathes (pour un résultat de 47 patients améliorés sur 71). Les résultats totaux rapportent la même proportion d'amélioration (65 %).

²⁵Issu des racines grecques psyche, âme et lysis, délier.

²⁶Probablement en référence ici à J.Martin, psychanalyste britannique qui publia un article en 1964 sur la prise en charge de névroses sévères selon une méthode controversée. Elle jouait à être la mère du patient, encouragé de son côté à régresser au stade infantile. Un système alors appelé «thérapie fusionnelle» par cette équipe [97].

-Une technique visant le soulagement des traumatismes psychiques de l'enfance. Elle nécessite des posologies supérieures de LSD-25 et associe parfois l'utilisation d'autres substances comme le méthylphénidate. Cette pratique est plus *«implicitement scientifique»* [14], exigeant peu d'empathie ou d'investissement psychanalytique.

Le praticien allemand constate que « l'époque pionnière est maintenant derrière nous, et nous sommes entrés dans une phase de perfectionnement des détails techniques et de développement des fondations théoriques » [14].

Mais les recherches s'arrêteront avant l'uniformisation espérée par le Dr Leuner.

Il est commun de résumer la pratique européenne à la thérapie *psycholytique* mais celle-ci, nous l'avons vu, reste très hétérogène.

3.1.2 Troubles Dépressifs

En 1951, aux USA, le Dr Savage émet l'hypothèse de traiter la dépression avec le LSD-25 [98]. Il cherche à savoir si l'euphorie induite par l'expérience lysergique pourrait être bénéfique aux patients déprimés [38]. Le psychiatre de l'US Navy s'inspire en cela d'une étude de 1949 menée par le Dr Condrau sur les modifications émotionnelles sous LSD-25 chez des patients schizophrènes [92]²⁷. Les résultats du psychiatre états-unien, qui administre des doses quotidiennes croissantes de LSD-25, ne montrent pas d'effet thérapeutiques significatifs globaux. Mais il remarque une aide dans leur psychothérapie chez les quelques patients qui ont eu des réactions euphoriques [38]. Ainsi la grande variabilité des expériences induites par le LSD-25 fait entrevoir son utilisation dans la pathologie dépressive, qui sera explorée par plusieurs équipes médicales [93].

L'équipe britannique du Dr Sandison traitera les patients souffrant de syndrome dépressif selon les mêmes modalités que les patients "névrotiques" et les résultats de ses études mêlent ces différentes indications [35]. De l'autre côté de l'Atlantique, c'est en 1955 que le Dr Sydney Cohen s'intéresse au LSD-25 après avoir vécu une expérience psychédélique qui ne ressemblait pas à la psychose modèle annoncée [82]. Il entame avec son équipe et notamment le Dr Betty Eisner²⁸ des recherches sur les propriétés thérapeutiques du LSD-25²⁹. Deux ans plus tard, le psychiatre témoigne du fait que «Betty Eisner travaille sur le développement d'une technique optimale et nous verrons si quelque chose en ressort » [82]. La publication de la psychologue en 1958 utilisera une méthode qui suit les principes de la thérapie psycholytique afin « [d']atténuer les rudes effets du LSD-25 » [82]. L'administration en psychothérapie de doses progressivement croissantes à un petit groupe de patients dépressifs, souffrant d'anxiété ou de stress post-traumatique donnera des résultats très positifs (73 % d'amélioration dans un suivi à 6 mois [82]). Les traitements se placent alors dans un environnement que le Dr Eisner a travaillé afin d'aboutir aux meilleurs résultats possibles [nous y reviendrons] [94]. Elle conclura de ces recherches que :

- -Le LSD-25 diminue les défenses psychiques
- -Il augmente la capacité à revivre des expériences précoces et la libération des sentiments associés
 - -La relation entre le thérapeute et le patient est renforcée
 - -Il y a une émergence augmentée du matériel inconscient [93].

En 1967, le Dr Mascher résume 42 publications suivant la thérapie *psycholytique* publiées entre 1953 et 1965 en Europe et en Amérique [100] chez des patients décrits pour les deux

²⁷Par ailleurs la première publication décrivant une utilisation thérapeutique du LSD-25.

²⁸Récente docteur en psychologie de l'université de Los Angeles et première patiente test du Dr Cohen le 10 novembre 1955 [97].

²⁹A l'époque, le LSD-25 est également utilisé à Los Angeles par le Dr Oscar Janiger dans son cabinet. Il traitera plus de 900 patients entre 1954 et 1962, dont certaines célébrités Hollywoodiennes. Sa méthode se basait sur une administration de 2μg/kg [99].

tiers comme très sévères ou chroniques, le reste concernant des malades considérés comme sévères. Le taux de réussite rapporté est intéressant; 70 % montrent des bénéfices dans les névroses anxieuses, 62 % dans les réactions dépressives et 42 % dans les névroses obsessionnelles compulsives [40]. Le chercheur souligne l'hétérogénéité des études et le problème de l'évaluation des données qui en découle. Il conclut que la thérapie *psycholytique* permettrait de raccourcir la durée de psychothérapie et constituerait un traitement qui semble efficace chez des patients sévèrement atteints [40, 100].

Mais l'utilisation thérapeutique en Amérique du Nord³⁰ va se développer vers une méthode bien distincte de l'utilisation *psycholytique*. Le Dr Savage reprendra dans les années soixante les études chez des patients souffrant de troubles "*névrotiques*" et "*dépressifs*" selon la méthode suivante : Après plusieurs semaines de préparation en entretien, le patient se voit administré une seule dose importante de LSD-25 (200-300 µg, associé à 200-300 mg de mescaline) suite à quoi un travail d'intégration et d'analyse de l'expérience sera mené. Bien différente de la méthodologie de ses premières recherches, le psychiatre états-unien s'inscrit ici dans la lignée d'une méthode thérapeutique développée au Canada auprès des patients "*alcooliques*" qui sera surtout utilisée en Amérique du Nord [40].

3.1.3 Mésusage de l'alcool

La première utilisation du LSD-25 en thérapeutique chez un patient "alcoolique chronique" est rapportée par le Dr Benedetti en 1951 en Suisse. L'administration de deux doses de 50 µg à deux heures d'intervalle engendre alors des hallucinations décrites comme différentes de celles induites par la consommation d'alcool, provoquant une "psychocatharsis" marquée [101].

Deux ans plus tard au Canada, les Dr Osmond et Hoffer évoquent la possibilité que l'expérience bouleversante de la psychose induite par le LSD-25 puisse initier un changement chez les patients alcooliques. Inspirés en cela par les travaux de HM. Tiebout³¹ et W. James ³², ils débutent leurs recherches par l'administration de 200 µg de LSD-25 chez deux patients alcooliques chroniques à l'automne 1953 [10]. La posologie est décidée par le Dr Osmond qui avait conscience, notamment par l'autoexpérimentation, que de plus faibles doses produisaient de profonds résultats [10]. Mais cette forte dose lui semble nécessaire chez les patients alcooliques, probablement du fait de leur fonction hépatique altérée. Les conclusions de cette expérience miniature ramènent des résultats curieux (une seule réussite immédiate mais deux abstinences à six mois) qui encouragent les thérapeutes à continuer leurs recherches [10].

Lors de la présentation de sa revue des effets cliniques du LSD-25 en 1957 à l'académie des sciences de New York, outre la proposition du terme psychédélique, Humphrey Osmond déclare ne pas pouvoir « statuer sur des règles concrètes et rapides » encadrant la prescription de cette molécule [15]. La méthode qu'il emploie n'est pas encore précisément établie mais se fonde sur une expérience « profonde et impressionnante » apportée par une forte dose de LSD-25 (≥ 200 μg) [102]. Son collègue le Dr Hoffer, soutient que « depuis le début, nous ne considérions pas la réaction chimique, mais l'expérience, comme un facteur clé de la thérapie » [10]. Et ce n'est qu'à la fin des années cinquante que les chercheurs investiront l'environnement dans lequel la thérapie se déroule et son influence sur l'expérience thérapeutique.

³⁰On peut également citer le Dr Harold Abramson, éminent médecin, praticien d'allergologie du Mount Sinaï Hospital de New York, il administra de faibles doses de LSD-25 (20-40 μg) lors de sessions répétées [15]. Il est par ailleurs l'un des principaux chercheur en lien avec la CIA, consultant également pour l'Army Chemical corp [8].

³¹Tiebout HM. The ego factors in surrender in alcoholism. Q J Stud Alcohol. déc 1954;15(4):610-21.

³²James, William. The varieties of religious experience. New York: Modern Library, 1902.

En 1958 les Dr Osmond et Hoffer ainsi que leur collègue le Dr Smith publient des résultats prometteurs au sujet de la thérapie au LSD-25 chez les patients alcooliques, incitant de nombreuses équipes a entamer des recherches [103]. Alfred Hubbard, qui est en contact avec les Dr Osmond et Hoffer depuis le milieu des années cinquante³³ [10], publie en 1961 les résultats de l'administration de doses variables, entre 400 µg et 1500 µg de LSD-25, chez les patients alcooliques après une préparation minutieuse à l'hôpital de Vancouver [104]. En Ontario, le Dr Jensen publiera la première étude contrôlée de l'utilisation du LSD-25 chez les alcooliques en 1962 [105]. Il sépare les patients en deux cohortes participant à une thérapie de groupe mais dont l'une seulement finira son traitement par l'absorption de 200 µg de LSD-25. Les résultats de cette étude sont positifs mais le grand nombre de perdu de vue et l'absence de tirage au sort du groupe contrôle réduisent la fiabilité de son interprétation [40].

Les recherches seront plus strictement soumises aux directives qui se développent dans les années soixante; ainsi le manque de groupe contrôle, l'absence de mesures objectives de l'amélioration des patients ou leur perte de vue remettent en cause la crédibilité des premières études [40]. Les recherches plus cadrées sont dirigées par des médecins sceptiques quand à la valeur thérapeutique du LSD-25 mais également par des psychiatres qui avaient l'habitude de l'utiliser [40]. Leurs résultats sont bien moins convaincants. Comme le précise les Dr Grinspoon et Bakalar, « même les avocats les plus enthousiastes du LSD n'ont pas été en capacité de produire des résultats constamment prometteurs » [40].

Des revues de la littérature ont alors cherché à évaluer les résultats globaux de l'utilisation du LSD-25 chez les patients ayant des troubles de l'usage de l'alcool [40]. L'une, publiée en 1971, concerne trente et une études et évalue une amélioration de 75 % des patients pour un suivi moyen de dix mois [102, 106]. Si elle ne permet pas de conclure à l'efficacité du LSD-25 à cause des disparités dans les critères d'amélioration ou dans la conception des études, « il serait faux de conclure que l'expérience psychédélique ne peut jamais être un virage décisif dans la vie d'un alcoolique » [40]. Une deuxième étude publiée en 1977 ajoutera à l'argumentation que le LSD-25 pourrait être bénéfique chez certains patients, sans toutefois démontrer sa fiabilité dans une utilisation thérapeutique face à la dépendance à l'alcool [40, 107].

Si l'utilisation *psychédélique* est née du souhait de provoquer une "catharsis" thérapeutique chez des patients décrits comme alcooliques, de nombreuses autres indications se développeront dans les années soixante.

3.1.4 Douleur et Fin de vie

Le Dr Kast débute l'exploration des vertus antalgiques du LSD-25 chez des patients cancéreux en 1963. Il suspecte que la perturbation sensorielle induite par le LSD-25, associée à la diminution d'intégration corticale de la douleur et l'effet de mise à distance du "moi" souffrant pourraient être intéressants [108]. Sa première étude sur le LSD-25 compare l'analgésie induite par 100 µg de cette substance avec les traitements de l'époque, hydromorphone et péthidine [108]. Les résultats montrent une vraie amélioration, permettant une moyenne de trente-deux heures d'antalgie, soit dix fois plus que les molécules comparatives [16]. Associé au soulagement de la douleur, les patients auraient été améliorés dans leur sommeil et leur humeur, montrant en sus un désintérêt saisissant face à la gravité de leur situation [16]. Ces résultats prometteurs l'amèneront à traiter plus de 300 patients à l'hôpital de Chicago l'année suivante. L'équipe se familiarisera avec l'accompagnement de ces patients et publiera en 1967, une étude qui évalue l'antalgie par acide lysergique mais également les paramètres qui semblaient améliorés comme le sommeil ou l'humeur du patient. Après une semaine de préparation par des entretiens, le patient recevait la même posologie (100 µg), contrecarrée

³³Il aurait à l'époque partagé ses résultats sur une large série de patients alcooliques gravement atteints; résultats qui ne seront pas publiés [15].

six heure plus tard par une injection de chlorpromazine. L'accompagnement du patient durait tout le long de l'expérience psychédélique et restait quotidien pendant trois semaines. Les résultats montraient une réduction franche de la douleur pendant douze heures et une amélioration du fond douloureux pendant trois semaines. L'amélioration de l'humeur et du sommeil pendant une dizaine de jours étaient ici mesurés [53] et chez les 128 patients de l'étude, l'expérience est rapportée comme universellement bien tolérée [16].

Une autre équipe utilisera du LSD-25 dans un contexte de fin de vie à l'Hôpital de Spring Grove dans le Maryland. Loin d'être planifiée, c'est dans le but de soulager une collègue d'une quarantaine d'années dont le cancer n'était pas opérable que le Dr Pahnke évoque l'utilisation du LSD-25 en 1965 [109]. Décrite comme *«incroyablement déprimée »*, les facultés antalgiques associées à la diminution de l'appréhension de la mort rapportées dans les études du Dr Kast amènent l'équipe à proposer à leur collègue une séance thérapeutique. Après une semaine de préparation autour de son identité propre et des relations actuelles avec ses proches, l'équipe administre à la patiente 200 µg de LSD-25. L'expérience psychédélique se déroule dans une atmosphère chaleureuse, avec de la musique et une équipe soutenante qui encourage la patiente à envisager *«un jour après l'autre »* [109]. La réduction significative de son humeur dépressive associée à la diminution des signes pathologiques jusqu'à son décès paisible encourageront l'équipe du Maryland à poursuivre la thérapeutique dans cette indication.

L'origine pharmacologique ou psychologique de l'effet thérapeutique va interroger à la fois l'équipe du Dr Kast et celle du Dr Pahnke. À une époque ou l'accompagnement des patients en fin de vie est inexistant et où la prise en charge de la souffrance des mourants commence à peine à être considérée [16], l'efficacité du soutien moral est envisagé comme une origine possible à ces avancées thérapeutiques. Mais « les effets positifs spectaculaires dans l'attitude et le comportement quand la thérapie est réussie sont plus que suffisant pour garder l'enthousiasme du thérapeute envers son efficacité, y compris face à ce qui est, au mieux, une situation tristement réelle » [110].

L'équipe de Spring Grove poursuivra ses recherches pendant cinq ans après la prohibition du LSD-25 et la disparition brutale du Dr Pahnke en 1971 [4]; la dernière étude thérapeutique avec du LSD-25 aux États-Unis concernait 10 patients en phase terminale de cancer [16].

3.1.5 Diverses indications

Il est impossible de citer ici toutes les utilisations envisagées pour le LSD-25, mais nous prendrons quelques exemples illustrant le foisonnement de la recherche et des indications.

Au dela des stratégies d'interrogatoire de la CIA et du Dr Cameron, dont l'objectif était de désorganiser la structure comportementale moyennant l'administration de LSD-25 conjointement à des électrochocs, intercalés entre deux « cures de sommeils » induites par de fortes doses de sédatifs [8]. On peut citer des méthodes thérapeutiques qui se sont basées sur les aspects traumatisants de l'expérience lysergique.

Ainsi le Dr Roquet, psychiatre mexicain inspiré des pratiques culturelles Mazateques et Huichol faisait vivre des expériences traumatisantes avec du LSD-25 pour diminuer l'anxiété face à l'angoisse de mort [24].

Aux Pays-bas, le Dr Jan Bastiaans utilisa le LSD-25 pour libérer la parole de patients survivants des camps de concentration dans une thérapie *psycholytique* qui chercha à faire revivre les épisodes traumatisants [111]. Un de ses compatriote, le Dr Arendsen Hein essaya le LSD-25 dans la réhabilitation de prisonniers, inspiré en cela par une expérience du Dr Leary qui utilisa de la psilocybine dans le même but au début des années soixante [40, 111]. L'amélioration de 2/3 des patients n'empêchera pas le psychiatre néerlandais de n'approuver l'utilisation du LSD-25 que chez les mourants au début des années soixante-dix [40], après

les remous sociaux de la décennie précédente autour du LSD-25 [111].

Les recherches sur l'addiction à l'alcool ont entrainé des essais thérapeutiques chez les personnes dépendantes à l'héroïne, les vertus antalgiques ont pu être évaluées dans la migraine [18].

En France, si le psychiatre Jean Delay tentera d'utiliser le LSD-25 chez une centaine de patients dans un objectif «[d']oniro-analyse» [19], et qu'au moins huit centres ont montré l'utilisation du LSD-25 selon les recherches de l'historienne de la santé Zoé Dubus [20], il s'agissait plutôt d'une utilisation psychotomimétique. On pourra citer un exemple de tentative de traitement de l'homosexualité avec le LSD-25 par l'équipe du Dr Lanter à Rouffach en 1960. S'inscrivant dans les «thérapies de conversion» qui avaient cours à l'époque pour «guérir l'homosexualité» 34, il s'agissait d'administrer une forte dose de LSD-25 (principalement par voie intramusculaire) pour induire une réaction psychique intense, rapidement contrée par l'injection de chlorpromazine. L'utilisation de fortes doses, exceptionnelle en Europe, et l'administration contrainte de l'acide lysergique à des patients, qui plus est mineurs, semble en faire un exemple unique au monde [112]. Mais des "thérapies de conversion" basées sur de faibles doses dans un suivi psychothérapeutique chez des patients volontaires seront pratiquées aux États-unis, en Angleterre ou encore en Tchécoslovaquie [35, 112].

A partir de 1952, ce pays d'Europe centrale deviendra le lieu d'une intense recherche scientifique avec le LSD-25 [90]. Utilisé dans le traitement des troubles de l'usage de l'alcool, de troubles névrotiques ou psychotiques mais également pour des recherche dans le traitement de l'autisme, au moins quatre équipes ont menées des recherches selon des méthodes d'utilisations *psycholytiques*. Exception faite du Dr S. Grof qui, avant son émigration aux USA en 1967 et l'élaboration de ses théories thérapeutiques et psychologiques, commencera à observer les réactions psychiques avec de fortes doses au centre de recherche psychiatrique de Prague [90]. Un laboratoire national développera sa propre fabrication de l'acide lysergique à partir de 1968, après l'arrêt de la délivrance par les laboratoires Sandoz [Annexe 2] permettant le traitement de plus de 3 000 patients jusqu'en 1974 [90].

3.1.6 Diverses posologies

Nous l'avons compris, de très nombreuses équipes ont travaillées sur l'utilisation thérapeutique du LSD-25. Les Dr Masters et Houston en témoignent en 1970 : «Les dosages administrés ont énormément variés, dans le cas du LSD, depuis 10 µg jusqu'à 1500 µg. Le traitement psychédélique à été envisagé entre une et bien plus d'une centaine de sessions » [113]. Ils dégagent tout de même trois grandes catégories posologiques :

« Thérapeutes travaillant avec de faible doses (autour de 25-50 µg de LSD) afin de faciliter la thérapie conventionnelle, le plus souvent psychanalytique. De telles doses pourraient accentuer la suggestibilité et faciliter le rappel, l'association, et l'émergence de matériel inconscient. Ce type de traitement peut impliquer des sessions hebdomadaires s'étirant pendant des mois voir des années.

Quand des doses très massives sont administrées (750-1500 μ g), la tentative est d'atteindre un résultat thérapeutique en une seule et bouleversante session. Les valeurs du patient sont changées et la personnalité en est altérée au moyen d'une expérience de type transcendantale semblable à une conversion religieuse. Ce type de traitement à surtout été utilisé avec les alcooliques.

D'autres thérapeutes travaillent avec des doses modérées (entre 150 et 400 µg). La dose exacte est spécifiée individuellement sur la base du poids du patient, de sa sensibilité à la

³⁴Inclue dans les «perversités sexuelles» par l'OMS à partir de 1957 et jusqu'en 1973. Historiquement la France avait été pionnière en dépénalisant les relations sexuelles entre personnes de même sexe en 1791; la condamnation de l'homosexualité fut réintroduite dans le droit français sous le régime de Vichy en 1942. Elle sera abolie seulement 40 ans plus tard, en 1982 [112].

substance et de facteurs personnels. La posologie doit être suffisante pour permettre une réponse psychédélique complète sans qu'il soit submergé ou rendu confus et incapable de communiquer. Le but est une thérapie brève, d'une ou quelques sessions pendant quelques semaines ou mois. » [113].

3.1.7 Analyse actuelle

Le psychiatre suisse Peter Gasser a publié en 2014 la première étude évaluant l'utilisation thérapeutique du LSD-25 chez l'homme au XXIe siècle [30]. La molécule était utilisée en complément d'une psychothérapie dans le traitement de l'anxiété de fin de vie liée à une pathologie terminale [30]. La méthode respectait un modèle en aveugle contre placebo actif et les patients furent sélectionnés selon des critères d'exclusion « appropriés ». La substance était administrée après une préparation psychothérapeutique adaptée et dans un environnement contrôlé [30]. Il s'agissait de 200 µg de LSD-25 ou 20 µg comme placebo actif, administré lors de deux séances espacées de deux à trois semaines [88]. Les résultats de cette étude révèlent une baisse significative de l'état anxieux des patients mais également une forte tendance à la modération du trait de personnalité anxieux, habituellement inchangé lors d'une simple psychothérapie de courte durée [30]. Ces résultats, stables lors de la surveillance à un an, font suggérer aux auteurs qu'il faudrait au moins deux sessions pour des résultats significatifs prolongés [30].

La deuxième étude a été publiée en avril 2022 et témoigne du traitement de cinquante patients souffrant diverses pathologies résistantes, principalement psychiatriques³⁵. Menée également dans le pays qui a vu naitre le LSD-25, cette étude consiste en l'administration de MDMA ou de LSD-25, principalement dans le cadre d'une thérapie de groupe. Le traitement était supervisé par les psychiatres suisses Peter Oehen ou Peter Gasser. Témoignant d'une bonne sécurité d'utilisation, deux tiers des patients sont déclarés améliorés cliniquement ou en rémission, les meilleurs résultats étant rapportés chez les patients atteints de syndrome post-traumatique. Il est important de noter que le jugement clinique des praticien était à l'origine du choix de la substance, de son dosage, mais fondait également la mesure de l'amélioration des patients [31]. De plus, les résultats ne sont pas séparés en fonction de la molécule utilisée.

En dehors de ces publications dans l'unique pays permettant l'utilisation thérapeutique du LSD-25 [16], d'autres chercheurs ont repris les études passées, analysant leurs résultats à la lumière des critères actuels de la recherche.

Les Dr Krebs et Johansen ont publié en 2012 la première méta-analyse des essais contrôlés randomisés du LSD-25 dans le traitement de "l'alcoolisme" [114]. Identifiant six essais éligibles, ces études concernent au total 536 patients [détaillés en Annexe 3]. Les résultats montrent un effet bénéfique significatif d'une seule dose de LSD-25 sur le mésusage d'alcool lors de la première évaluation de suivi, qui s'est déroulé entre un et douze mois après la fin de chaque programme de traitement [114]. Les résultats étaient également significatifs à deux, trois et six mois, sans l'être à douze mois, ce qui correspond avec les rapports d'expérience clinique publiés à l'époque [102]. Cette étude conclue que l'efficacité d'une seule dose de LSD-25 serait comparable à celle d'une prise quotidienne de naltrexone, d'acamprosate ou de disulfiram. De futurs essais sont souhaités par les auteurs afin d'évaluer si des doses répétées pourraient améliorer la persistance de l'effet thérapeutique, ou pour évaluer des groupes de patient qui auraient plus ou moins de bénéfices à se voir proposer ce type de thérapie [114].

³⁵Syndrome post-traumatique (21 patients sur 50), syndrome dépressif (10/50), troubles anxieux (10/50), troubles obsessionnels compulsifs (2/50), troubles du spectre autistique (2/50). Cinq patients souffraient d'algies vasculaires de la face.

Une autre étude publiée en 2016 par l'équipe du Dr Rucker a compilé la littérature publiée avant la prohibition sur l'utilisation des psychédéliques³⁶ en traitement des troubles de l'humeur unipolaires (incluant les troubles dépressifs ainsi que les troubles anxieux) [93]. Il aboutit à l'analyse de vingt-deux études publiées entre 1949 et 1973 [Annexe 4]. Au dela des critiques sur la variabilité méthodologique et l'absence de groupes contrôle dans la plupart des études, cette méta-analyse conclue que : «le degré d'amélioration est notable, même si nous devons présumer qu'il soit biaisé en faveur d'un effet thérapeutique». L'auteur incite alors à la «répétition dans un contexte moderne et contrôlé» [93].

Plus récemment, une revue systématique de la littérature de 2000 à 2020 a cherchée à évaluer l'efficacité thérapeutique et la sécurité des psychédéliques sérotoninergiques [115]. Concluant positivement sur la faisabilité et la sécurité de ce type d'études (qui ne contient qu'une recherche utilisant du LSD-25 sur les dix sélectionnées), il est intéressant de noter que dans toutes ces administrations thérapeutiques au XXIe siècle, l'environnement a été contrôlé de façon similaire [115].

C'est à ce paramètre essentiel de l'utilisation thérapeutique des psychédéliques et du LSD-25 que nous allons nous intéresser maintenant.

3.2 La disposition et le dispositif (ou le concept du set and setting)

Citons Ido Hartogsohn, doctorant en sciences sociales : « Alors que la littérature des années 1950 au sujet des déterminants extra-pharmacologiques de l'action [du LSD-25] est venue en premier d'auteurs psychotomimétiques, il est intéressant de noter que ces auteurs n'ont pas amené ce sujet jusqu'à sa conclusion finale. [...] La prise de conscience que de nombreux résultats de recherches psychédéliques reflétaient les condition externes plutôt que des effets fixes de la substance elle-même n'émergeront que plus tard, au sein de la littérature d'orientation psychothérapeutique sur les hallucinogènes. » [116].

C'est bien un paramètre essentiel à l'utilisation thérapeutique du LSD-25 qui va se développer avec la prise en compte des variables extra-pharmacologiques. Il est reconnu par plusieurs auteurs que l'apport principal de Timothy Leary à la science psychédélique pourrait résider dans la prise de conscience qu'il a fait naître autour de l'importance de ces paramètres de l'expérience psychédélique [4, 116]. Ils recouvrent d'une part le sujet qui participe à l'expérience lysergique, d'autre part l'environnement dans lequel celle-ci se tiendra [117]. Baptisés "Set and Setting", cet aphorisme célèbre sera publié au congrès annuel de l'American Psychological Association en 1961 [116].

Si la percutante formulation est l'affaire du psychologue de Harvard, le développement du concept qui l'a précédé dans la deuxième moitié des années cinquante est à mettre sur le compte de chercheurs que nous avons déjà cité.

Au premier rang de ceux-ci, Alfred Hubbard, sans qui «*l'histoire de l'acide aurait été très différente*» [118]. Intéressé par l'utilisation du LSD-25 dans les troubles de l'usage de l'alcool pratiquée au Saskatchewan par l'équipe du Dr Osmond, ils nouent le contact en 1955³⁷, ce qui débouchera sur la mise en place de conditions permettant l'utilisation thérapeutique *psychédélique* [10, 117]. Le *guide pour l'utilisation thérapeutique du diéthylamide d'acide lysergique*, publié à l'attention des thérapeutes psychédéliques en 1959 par l'équipe du Saskatchewan, mentionne alors que «*cette méthode est née des travaux initiaux d'Hubbard*» [43]. L'influence du «*capitaine*» sur l'environnement, l'aspect mystique de l'expérience psychédélique ou encore le comportement à adopter par le thérapeute fut cardinale [10] malgré une seule et unique publication à son actif en 1961 [104].

³⁶LSD-25, occasionnellement associé à de la mescaline

³⁷Selon la professeur d'histoire de la Santé travaillant au Saskatchewan, Erika Dyck [10]. Une source journalistique plus récente mentionne un déjeuner entre les deux hommes au Yacht Club de Vancouver dès l'année 1953 [4].

C'est trois ans plus tôt que Betty Eisner publie la première étude qui décrit précisément les conditions dans lesquelles se déroule son utilisation du LSD-25 [111]. Manipulé dans une stratégie psycholytique, la chercheuse, décrite comme «prolifique et originale sur le rôle du set and setting dans l'élaboration et la détermination de l'issue de l'expérience psychédélique» [116], développera sa méthode de façon transatlantique en collaboration avec le Dr Sandison [117]. Ainsi témoignera-t'elle en 1997 : «mon intérêt est dans l'utilisation la meilleure et la plus appropriée de ces substances spéciales qui ouvrent l'esprit afin d'aider les gens à avoir une vie moins étriquée, plus créative et saine.» [117].

Pour aborder le développement de ces concepts primordiaux nous utiliserons les termes de T. Leary et R. Metzner traduit en 1969 en langue française par A. Illion : « la disposition et le dispositif » [119].

3.2.1 La disposition/ The set

La disposition comprend tout ce qui tient à la personne et son état interne, sa personnalité, sa préparation, ses attentes et intentions [116].

La sélection

Pour le Dr Eisner comme pour le Dr Sandison, le «facteur le plus important dans la sélection des patients pour la psychothérapie au LSD-25 est le simple désir d'aller mieux » [94]. Il doit s'associer à une forte motivation, les patients ne devant pas chercher «la sortie magique par un chemin facile » [94]. Les rejoignant en cela, le Dr Osmond, développe ses essais thérapeutiques avec « des alcooliques ayant exprimé leur désir de sevrage » [10].

L'éligibilité des patients aux traitements psychédéliques évoluera en parallèle des indications thérapeutiques. L'examen initial comporte un examen physique standard, souvent associé à un bilan biologique, notamment hépatique, et un ECG [120]. Un entretien psychiatrique est également nécessaire afin d'évaluer l'histoire personnelle et familiale. Dans les années cinquante, la littérature est contradictoire au sujet des patients souffrant de schizophrénie. La molécule à pu être utilisée pour favoriser le lien thérapeutique, notamment chez les malades « ayant dépassé le stade floride » [78] mais la question de l'aggravation du tableau psychiatrique verra cette population progressivement exclue de l'utilisation du LSD-25 dans les années soixante [17]. Les personnalités schizoïdes seront également écartées, initialement devant l'absence de bénéfices thérapeutiques [94] et les personnalités instables, paranoïaques ou borderline devant les possibles décompensations [100]. Les troubles anxieux sévères seront également soumis à de grandes précautions [35].

Ces troubles, parfois difficiles à constater, doivent faire l'effort d'un examen soigneux de la part du psychiatre [35]. L'utilisation d'échelles diagnostiques a fait débat [35, 59], et certaines techniques impliquant l'inhalation de protoxyde d'azote ou l'hyperoxygénation ont été utilisées pour en faciliter le dépistage [117, 121].

Il n'en reste pas moins que le thérapeute doit « minutieusement examiner les motivations de ses patients et le potentiel danger d'une expérience modifiant profondément la conscience » [122].

La préparation

Dès sa première publication, le Dr Sandison énonce qu'il ne faut pas utiliser le LSD-25 chez un patient «non préparé» [56]. Si la préparation semble «particulièrement importante dans le cas d'une expérience transcendantale» [117] recherchée dans l'utilisation psychédélique, tout processus thérapeutique avec du LSD-25 la nécessite. Le Dr Leuner souligne en 1967 que «quelque soit la préparation psychanalytique, le pronostic est meilleur» [14].

Lors de ces entretiens, le sujet est encouragé à effectuer un travail autobiographique important à plusieurs égards, pour le processus introspectif et pour l'accompagnement thérapeutique [113, 104]. Cela permet d'envisager sérieusement ce qu'il souhaite accomplir dans l'expérience, les raisons possibles de ses troubles mais aussi de se projeter au dela du soulagement de ses symptômes [10, 113]. Le thérapeute y aborde également le déroulé de l'expérience, il explicite les effets que le sujet pourra ressentir et le rassure sur la pertinence thérapeutique du processus et les conditions d'accompagnement [121]. La durée de cette période est variable, jusqu'à trois mois de préparation au Canada avant une administration unique, elle s'inscrit simplement dans le suivi thérapeutique des patients lorsque la molécule est l'adjuvant d'une psychothérapie [121].

L'état d'esprit

Les succès thérapeutiques sont rapportés comme plus francs chez ceux qui montrent de l'entrain et de l'initiative [78], et malgré son évaluation dans un contexte non médical, J.P. Valla remarque que la peur de devenir fou distingue bien le sujet qui consulte après une expérience hallucinogène de celui qui ne consulte pas [34]. La relation patient-thérapeute qui se construit en amont est cruciale dans le bon déroulé du traitement [94], elle nécessite d'arriver à maturité pour permettre une expérience paroxystique [123]. L'abandon à l'expérience devient alors possible, aussi effrayante ou bizarre soit-elle; cette condition est primordiale dans la réussite de la séance. Le sujet est donc incité à adopter une attitude relâchée et ouverte d'esprit [10] puis à « se fier à la trajectoire » [4]. Cet état d'esprit a été résumé dans une autre formule de Timothy Leary restée célèbre dans l'histoire psychédélique profane : « débranche ton esprit, détends-toi et laisse toi porter » [8].

Ainsi la disposition du patient joue-t'elle un grand rôle dans le déroulé de l'expérience psychédélique, inspirant au Dr O.Janiger que *«le LSD favorise les esprits préparés »* [8]. Mais le dispositif dans lequel s'accomplit la démarche thérapeutique est également d'une prime importance.

3.2.2 Le dispositif / The setting

Environnement physique

Au sein de l'hôpital de Powick, le Dr Sandison aménage au début des années cinquante un « environnement soigneusement préparé » afin de favoriser le succès thérapeutique [56]. Les lieux dans lesquels se mettent en place les expérimentations lysergiques sont progressivement investis de leur rôle thérapeutique par des améliorations aussi simples qu'une fenêtre, une diminution de la luminosité ou un tourne-disque [10]. Ce que l'on appellera la « chambre de Hubbard » aux USA s'enrichit par son influence d'iconographies religieuses favorisant l'expérience mystique, ou encore de végétaux fraichement coupés et de pierres précieuses [4, 10]. En Tchécoslovaquie c'est dans un « lysergárium » que se conduiront les expériences au LSD-25 [90].

Le patient ayant fréquemment l'envie de s'allonger, il est important que la pièce contienne un mobilier confortable [43]. Celle-ci doit être calme pour éviter les distractions mais aussi isolée des intrusions durant l'expérience, pouvant générer anxiété ou colère; le téléphone y est bannit et les toilettes idéalement mitoyennes [43]. Il est fondamental que l'environnement soit protecteur, il doit permettre au sujet de se mettre confortablement en retrait s'il le souhaite [10, 124]. Un jardin ou la présence de nature semblent aussi aider dans la résolution de certaines problématiques [117].

³⁸« turn on, tune in, drop out », prononcé lors d'un discours de T.Leary au premier human be-in à San Francisco, réunion de la contre-culture naissante en 1967 [4].

Les photographies familiales de proches favorisent l'expression de conflits réprimés selon B.Eisner, qui précise également que la présence d'un miroir permet fréquemment au patient d'y projeter ses concepts inconscients [94]. Ce dernier est utile mais ne devrait ni être fixé au mur ni présenté au patient avant qu'il ait passé certaines étapes effrayantes de son auto-évaluation pour les psychiatres canadiens [43].

La mise à disposition de boissons et d'aliments sucrés est préconisée par les auteurs [43]. Les protocoles de recherche actuels impliquant l'utilisation de psilocybine ont recours à une occlusion de la vue par un masque couvrant, une position allongée et un casque pour diffuser la musique [4]; les chercheurs ont attribués à cette dernière un rôle primordial.

Environnement sonore

L'utilité de la musique apparaît pour la première fois dans les recherches psychédéliques du Dr Eisner en 1958 [116], précisant alors « après des observation répétées que la musique semblait potentialiser l'action de la drogue, elle était utilisée quand il n'y avait pas d'échanges verbaux » [94]. Le guide de l'équipe du Saskatchewan la mentionne comme « si utile [qu'elle] est quasiment essentielle » [43] et l'unique publication impliquant Mr Hubbard, indique la participation d'un musico-thérapeute [104].

La musique classique semble faire l'unanimité dans son utilisation, mais les équipes vont mettre en place différentes atmosphères sonores en fonction de l'objectif souhaité; les chants de Maria Sabina serviront par exemple à Betty Eisner pour amener les patients vers les domaines problématiques [117]. Le développement de la thérapeutique psychédélique verra par ailleurs certains chercheurs explorer ces liens entre musique et expérience psychédélique. L'intérêt des patients pour la musique est prouvé comme étant augmenté dans l'expérience psychédélique en 1970 [125]. Le Dr Bonny, en collaboration avec le Dr Pahnke, publiera en 1972 *The use of music in psychedelic (LSD) therapy* établissant l'important facteur qu'est la musique en tant que complément thérapeutique. Un recueil musical accompagne logiquement cette publication [126]. Ces recherches reprennent à l'heure actuelle et les scientifiques ont pu montrer une synergie entre la musique et l'effet psychédélique lorsque celle-ci entre en résonance avec l'état émotionnel du patient [127].

Environnement humain

C'est également dans l'accompagnement humain que la discipline va évoluer face à l'expérience psychédélique. Les patients se voyant administré du LSD-25 témoignent en effet d'un désir de contact humain et d'un besoin de ne pas être laissés seuls [56]. Ainsi les thérapeutes ont-ils dû se départir de la conception verticale du soin soutenu depuis une position d'expert vers un partage horizontal de l'expérience jusqu'à une proximité qui pouvait être physique ³⁹ avec le patient [128]. Il était conseillé de ne pas porter "d'uniforme" médical ou scientifique et que le thérapeute se départisse de son rôle de "docteur" afin de devenir plutôt un mentor ou un guide pour le patient [113].

La première qualité requise pour le thérapeute est donc la capacité d'empathie, comme le formule Betty Eisner [117]; elle avait souffert du manque de proximité et de compréhension de son futur collègue le Dr Cohen lors de sa première expérience au LSD-25 en 1955 [97]. Ce dernier publiera cinq ans plus tard une recherche sur les effets secondaires et complications du LSD-25 montrant que l'absence d'interactions humaines pouvait être responsable de complications aiguës lors de l'expérience psychédélique [120]. Le rôle déterminant du personnel thérapeutique dans la réussite de l'expérience psychédélique induit certaines exigences pour

³⁹Nous pouvons à ce titre citer Margot Cutner, philosophe et psychanalyste, collègue du Dr Sandison qui intégra dans sa pratique la nécessité du contact physique avec le patient, notamment nécessaire face à certains niveaux d'expérience régressive [97].

l'équipe infirmière et les thérapeutes. Ils doivent être sympathiques et pouvoir rester pendant une période considérable avec les patients [56]. Pour la personne qui guide les soins, l'une de ses actions la plus importante est de « diriger le patient vers le matériel effrayant ou douloureux et de l'assister pour le connaître et le comprendre » [94]. Et si le psychothérapeute craint une interprétation prématurée ou trop perçante, ses conséquences sont minimisées par l'habilité du patient à se percevoir avec détachement [94]. En revanche il semble partagé par les auteurs que « personne ne peut être un guide convenable sans avoir expérimenté lui-même les psychédéliques » [117], pour un thérapeute qui n'aurait pas vécu le procédé, « de nombreux éléments de l'expérience du patient seront inintelligibles ou mal interprétés » [94].

Ce propos est illustré par le Dr Pahnke, lors de l'utilisation du LSD-25 dans le traitement des patients en fin de vie, son équipe a du négocier pour venir encadrer les soins psychédé-liques dans un autre service, condition qui sera finalement bien acceptée une fois les premiers bénéfices rapportés par les patients à l'équipe habituelle [109].

La conduite de l'expérience répond donc à des techniques particulières que les praticiens mettront en place tout au long de l'utilisation thérapeutique du LSD-25. Citons alors le Dr Peter Oehen, ce psychiatre suisse est un des seuls praticiens qui utilise actuellement l'acide lysergique en thérapeutique; « il y a généralement des peurs qui apparaissent au départ, et parfois nous observons ce phénomène de dissolution des frontières de l'égo, ou d'effrayante dissolution de l'égo. Ceci peut éventuellement déclencher une certaine anxiété, mais elle est apprivoisée et acceptée à l'aide d'un accompagnement approprié » [124].

Et cet accompagnement thérapeutique, le Dr Eisner l'a décrit ainsi : « Le LSD est une lame à double tranchant, celui qui ne l'utilise pas pour la vérité et la progression est coupé aussi impitoyablement et inévitablement que si il l'utilisait dans le sens de sa propre destruction. Le thérapeute qui utilise les psychédéliques le fait sous l'impératif constant de lutter pour la clarté de perception, l'absolue honnêteté et le dévouement au changement – pas seulement des patients, mais également de lui-même. » [129]

Fin de session

Une fois l'expérience psychédélique retombée, les thérapeutes s'accordent pour rester vigilants face à certains effets persistants. Si la plupart des encadrants souhaitent que le patient reste hospitalisé le soir de la session thérapeutique, le traitement a pu être proposé en ambulatoire [120]. Dans ce cas, la conduite est interdite, notamment devant les problèmes de coordination résiduels [117, 120] et la difficulté à trouver le sommeil motive la prescription de sédatifs [43]. L'équipe soignante doit rester disponible pour surveiller l'évolution immédiate, physiquement ou téléphoniquement [120].

L'accompagnement dans les jours qui suivent la session est lui aussi nécessaire afin de s'assurer que le patient ne soit pas envahit par du matériel inconscient et que la "fatigue de l'égo" que pourrait induire de trop fortes doses ou de trop nombreuses sessions ne cause pas de difficultés dans la vie quotidienne [14]. Pour cela il a été proposé de produire un compterendu complet de chaque expérience [56], de venir analyser l'enregistrement sonore des parties les plus signifiantes de la session [94] ou encore de poursuivre les ateliers soutenants avec les Alcooliques Anonymes [10, 43].

Passer par l'expression artistique a été également proposé, directement à la fin de la session par B.Eisner, ou dans l'accompagnement thérapeutique avec H.Leuner [14], donnant alors l'opportunité de matérialiser certaines expériences subjectives [94].

Thérapie de groupe

De nombreuses équipes ont préconisé une prise en charge en petits groupes lors des expériences thérapeutiques avec des psychédéliques [43, 56]. Ceux-ci ont pu servir à la préparation

aux sessions thérapeutiques ou pour la réalisation de celles-ci. Les indications à la thérapie psychédélique de groupe semble emprunter trois voies décrites par le Dr Aaronson [113] :

- -Pour des participants sélectionnés sur la base d'une considération clinique uniquement
- -En complément d'une thérapie conventionnelle dans des groupes qui ont déjà travaillé ensemble

-Dans un programme de sessions thérapeutiques régulières pour lesquels l'appartenance au groupe n'est pas constante.

De nombreuses méthodes furent employées, certaines équipes préconiseront l'utilisation conjointe de LSD-25 à faible dose par les encadrants afin d'exacerber l'empathie [43]. Le Dr Hauser en Tchécoslovaquie mettra en place un *«modèle de confrontation pathogénique»* en multigroupes afin de confronter les patients à leurs *"structures névrotiques"* acquises dans l'enfance⁴⁰ [90]. Pour le Dr Leuner, le cadre psychothérapeutique du traitement est entièrement constitué de ces sessions de groupe, qui permettent une fertilité thérapeutique encore plus grande [14].

Concernant les précautions, le Dr Sandison remarque qu'afin d'éviter les rivalités stériles et épuisantes, il est préférable que le thérapeute de groupe ne soit pas le thérapeute individuel d'un de ses membres [56]. Les Dr Blewett et Chwelos déconseillent la première prise de LSD-25 en groupe devant les risques de pensées paranoïaques [43].

Les thérapeutes ont exprimé très peu de doutes quant à la pertinence des groupes thérapeutiques au siècle dernier. Ceci est confirmé dans la publication d'avril 2022, les auteurs déclarant : «Selon notre expérience, l'expérience psychédélique de groupe intensifie et approfondit le processus thérapeutique individuel » [31]. En revanche, l'absence de recherches concernant les modalités de conjugaison entre les thérapies individuelles et de groupes implique que de nombreux paramètres soient restés une affaire de jugement clinique propre à chaque équipe [113].

Ainsi la prise en compte des variables extra-pharmacologiques telles que la disposition du patient à vivre l'expérience psychédélique et le dispositif dans lequel celle-ci se tenait ont emprunté de nombreuses voies; leur considération progressive à permis d'approfondir l'utilisation thérapeutique du LSD-25 à partir de la fin des années cinquante.

3.2.3 Matrice et effets prolongés

Betty Eisner, forte de 22 ans de pratique clinique, a poussé un peu plus loin le concept du "set and setting" à la fin du siècle dernier en y adjoignant le concept de "matrice" [116].

Il s'agit là pour la psychologue de s'inscrire dans un temps plus long en considérant l'environnement depuis lequel le patient arrive, dans lequel il vit pendant le processus thérapeutique et vers lequel il évoluera une fois la thérapie achevée [117]. Une bonne matrice est un environnement dans lequel l'expérience psychédélique peut être correctement formulée et travaillée, et dans lequel les individus sont autorisés à se transformer dans un climat sans danger ni jugement, favorable à la transcendance des anciennes barrières et au soutien de nouveaux développements [116].

L'étendue de ce concept semble recouper la « période plus ou moins prolongée de réhabilitation mentale » qui survient après la conclusion du traitement [56], faisant affirmer au fondateur de la société européenne psycholytique que la "psycholyse" ne se continue pas jusqu'à la guérison finale [14]. Il est entendu pour ces thérapeutes qu'il faut attendre trois à six mois après la finalisation du traitement psycholytique pour constater l'amélioration complète, associée à une psychothérapie « pour que les gains thérapeutiques se poursuivent » [94].

⁴⁰L'utilisation des psychédéliques permettraient d'atteindre les structures dans cinq dimensions : neurochimique; intrapsychique; interpersonnelle; psychosomatique et selon les échelles de valeurs [90].

Certaines études de suivi ont été menées pour évaluer l'évolution à long terme de l'utilisation thérapeutique du LSD-25. Un tiers des patients du Dr Janiger recontactés quarante ans plus tard décrivent des effets positifs sur le long terme [99] et la plupart se souviennent encore vivement de certains aspects du traitement malgré quatre décennies. Si les biais sont nombreux dans ces analyses de témoignages volontaires, un autre retour sur l'expérience thérapeutique de certains patients du Dr Bastiaans révèle aussi des effets largement positifs [130].

«Travailler avec le LSD implique d'être face aux sujets de vie et de mort, avec les opposés depuis le paradis et l'enfer jusqu'à dieu et le diable, et avec leur transcendance. Ce n'est ni pour les âmes sensibles ni pour les indisciplinés. Mais avec les conditions satisfaisantes nécessaires, son effet peut sembler miraculeux» [129]. Ainsi témoigne le Dr Eisner, une des praticienne avec la plus grande expérience du LSD-25 en thérapie, mais ces effets positifs largement rapportés ne doivent pas éclipser les complications que cette substance peut engendrer.

3.3 Les complications

« Des états psychiques anormaux peuvent être aggravés par le Delysid. Il ne faut donc utiliser ce médicament qu'avec une vigilance particulière chez des sujets prédisposés à la psychose ou à tendance suicidaire ». Dès la distribution par Sandoz du LSD-25, des précautions étaient signifiées aux praticiens qui souhaitaient utiliser cette molécule dans un but scientifique ou thérapeutique [Annexe I]. Si cette substance sera assez tôt déclarée comme adaptée aux études scientifiques et relativement non toxique [39], les chercheurs et soignants vont progressivement affiner les conditions de sécurité dans lesquelles administrer le LSD-25.

3.3.1 Dose létale

Au début des années cinquante, les études animales ont permis d'établir que le LSD-25 était une substance extrêmement sûre et relativement non toxique [39]; la dose létale de LSD-25 varie en fonction des espèces mais elle restée longtemps inconnue chez l'Homme [34, 40]. Une overdose ayant impliquée l'injection intra-veineuse de l'équivalent de 320 mg de LSD-25 est rapportée dans la fin des années soixante-dix [131]. Bien après le temps de l'utilisation thérapeutique, la dose létale sera évaluée à 40 mg; elle s'approcherai finalement de 100 mg selon une étude du début des années 2 000 [132]. Un deuxième cas d'overdose possible est décrit dans la littérature sans qu'il soit possible de préciser la dose impliquée [133]. Ainsi deux décès semblent imputables à des doses extrêmement massives de LSD-25, qui auraient pu être confondues fatalement chez un fabriquant [134]. D'autres auteurs rapportent des doses de LSD-25 dans le sang à des taux allant de 1 000 à 7 000 µg/dL ayant engendrées des comas dont la prise en charge aurait débouché sur un rétablissement sans séquelles en quelques jours [33]. Le ratio entre la dose thérapeutique et la dose toxique du LSD-25 est très large, évalué autour d'un facteur mille [135].

L'augmentation de l'intensité et de la profondeur de l'effet avec la dose administrée est rapidement déterminé par les chercheurs [40] et la limite de 1 500µg semble faire consensus en tant que posologie maximale. Au dela de cette dose, l'effet peut être prolongé mais l'expérience n'est pas amplifiée [40].

Si le LSD-25 est une molécule pharmacologiquement non létale, le profil de ses effets secondaires est découvert conjointement à celui de ses effets scientifiques ou thérapeutiques.

3.3.2 Les effets indésirables du LSD-25

Après plus d'une décennie d'utilisation du LSD-25, le Dr Cohen⁴¹ témoigne en 1960 que la publication d'évènements contraires associés à l'utilisation de psychédéliques a été « étonnamment rare » dans la littérature tant il serait attendu qu'il y ait des réactions adverses aux profondes altérations engendrées par ces molécules [120]. Il publie alors une étude pour déterminer les effets adverses des molécules psychédéliques (LSD-25 ou Mescaline) utilisées dans un cadre thérapeutique ou expérimental d'après les données de quarante-quatre praticiens témoignant de plus de 25 000 administrations auprès de 5 000 patients [120]. Cette première étude d'envergure sur les complications induites par l'utilisation de psychédéliques aux Etats-Unis circonscrira les réactions aiguës physiques ou psychiques et établira trois complications majeures; les suicides, tentés et aboutis (aucune tentative en contexte expérimental; 1,2 % tentatives et 0,4 % aboutissements dans un contexte thérapeutique) ainsi que les réactions psychotiques prolongées (1,8 % en contexte thérapeutique et 0,8 % en contexte expérimental). L'investigateur soulignera en conclusion la sécurité d'administration de ces molécules chez les personnes bien sélectionnées et que « l'application de certaines protections pourrait permettre d'éviter nombre d'effets secondaires » chez les patients ⁴² [120].

S'il n'y eut pas de surveillance méthodique des thérapies psychédéliques; une progression des rapports sur les complications du LSD-25 est rapportée au cours des années soixante⁴³ [137]. En 1971, la publication des données de tous les praticiens (sauf un) ayant utilisés le LSD-25 au Royaume Uni [138] révèlent un taux de réactions psychotiques persistantes majorée en comparaison de l'étude du Dr Cohen (9 ‰, avec plus de la moitié de rémissions complètes en 3 mois) mais une stabilité du taux de suicide (0,7 ‰). Recueil inhomogène sur les conditions d'administration, l'étude confirme néanmoins la présence de réactions adverses graves dont l'incidence reste faible si l'utilisation se déroule dans de bonnes conditions d'administrations. Cette affirmation est conforté par de nombreuses études ou revues de la littérature réalisées depuis [134, 139].

Les travaux récents et de larges méta-analyses ont permis de préciser les effets indésirables et leurs moyens de prévention ou de traitement. Souvent de courte durée en dehors de quelques troubles perceptifs ou psychiatriques prolongés, ils sont toujours réduits par des "Disposition et dispositif" de qualité [139].

Les complications aiguës

Sur le plan physique, nous avons vu que les nombreux symptômes et leur variabilité peuvent être induits par les modifications psychologiques, néanmoins certains effets somatiques sont à prendre en compte.

⁴¹Sydney Cohen fut un des chercheurs les plus reconnus du domaine psychédélique, notamment pour le sérieux de ses recherches [128]. Arrêtant celles-ci après 1965 face à la réputation sulfureuse qu'acquerrait le LSD-25, il deviendra le directeur du *National Institute of Mental Health* en 1968 [16].

⁴²Une reprise plus récente de ces données montrera des « *lacunes méthodologiques sérieuses* », inévitables devant le manque de précision des posologies ou d'éventuelles consommations croisées mais aussi les recueils imparfaits de certaines identités ou de certains antécédents médicaux. L'auteur conclue néanmoins à une incidence extrêmement faible des réactions adverses retardées ou prolongées chez des patients sélectionnés, préparés, surveillés et bien suivis [136].

⁴³Nous pouvons citer à ce titre les déductions de l'inspecteur du département de la santé mental de Hollande du nord qui, au moment de dissensions médicales à la fin des années soixantes et après un voyage d'étude en Angleterre, concluera que la thérapie au LSD-25 n'est pas plus dangereuse qu'une autre forme de thérapie, utilisée dans les bonnes indications [90].

• Complications sympathiques

Dans l'héritage de l'hypothèse adrénergique de Osmond et Hoffer [10], le syndrome sympathomimétique est une complication décrite depuis les années cinquante ⁴⁴ [140]. Ces effets durent environ 12h et ont été récemment établis comme étant dose dépendants [54] et reliés à l'intensité des effets psychiques ressenti [141].

Ils amènent à considérer avec précaution les porteurs de pathologie cardio-vasculaire ou d'hypertension artérielle dans l'emploi du LSD-25. Leur prise en charge par benzodiazepines semble pertinente [139].

· Complications cardio-vasculaires

Sur le plan cardiovasculaire, les effets du LSD-25 sont rapportés dès le début des recherches [39], leur origine est attribuée à l'expérience psychique ou à l'effet adrénergique; une hémoconcentration est également détectée [67]. De récentes études considèrent le LSD-25 comme cardiostimulant en dehors de ses effets adrénergiques et sympathiques, risquant de provoquer des troubles du rythme supra-ventriculaires, une hypertension artérielle ou des infarctus du myocarde. Il est aussi pourvoyeur d'un phénomène d'agrégation plaquettaire induit par des variation du taux de sérotonine [139].

Il semble donc judicieux de contre-indiquer le LSD-25 chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires ou d'anomalie de la crase sanguine [139].

• Complications neurologiques

Deux études mentionnent des convulsions après l'intoxication au LSD-25 dans les années cinquante [142] et l'hypothèse d'une activation de l'épilepsie par les psychédéliques sera évoquée. Il est à noter que de nombreux patients épileptiques se verront administré du LSD-25 à l'époque de son utilisation thérapeutique [34, 40]. Dans une analyse récente, il semble que les manifestations épileptiques constituent un des troubles neurologiques possibles avec les céphalées et les troubles de l'équilibre [139], constituant ainsi une contre-indication à son utilisation.

Sur le plan psychique, les complications sont dominées par les *"bad trip"* et les troubles psychotiques aigus.

Bad trip

Le manque de consensus concernant la définition (l'anxiété aiguë ou les réactions paranoïdes aiguës correspondraient à une meilleure définition [40]) ainsi que sa confusion probable avec d'autres entités diagnostiques en font une complication de déclaration fréquente mais floue. Elle reste très dépendante de l'environnement dans lequel le LSD-25 est pris [139], le Dr Cohen rapporte par ailleurs qu'une «appréhension initiale excessive» y contribue⁴⁵ [120]. Comme le déclarent les Dr Grinspoon et Bakalar «il faut garder à l'esprit qu'il ne s'agit pas d'un effet secondaire du produit en tant qu'un effet inattendu ou involontaire. Même le meilleur des voyages peut inclure des moments d'anxiété considérable ou de dépression, et chaque utilisateur sait éventuellement qu'il pourrait avoir un voyage dominé par des sentiments difficiles ou terrifiants[...] Il est surprenant de voir à quelle vitesse le rétablissement peut survenir depuis l'expérience psychédélique la plus déchirante, et à quel point les effets résiduels soient si peu présents usuellement» [40]. Les auteurs rapportent assez tôt un plus

⁴⁴Associant cliniquement une tachycardie, une hypertension artérielle, une mydriase, des tremblements, une agitation, des convulsions et une hyperglycémie [139]

⁴⁵Ainsi qu'une « structure défensive rigide mais fragile ou des conflits et une culpabilité sous-jacente considérable » [120].

grand risque pour des doses importantes [35] mais la rémission est rapide, en quelques heures maximum [139]. Son meilleur traitement est la réassurance, et en cas de besoin des anxiolytiques [40, 139]. Confirmant certaines stratégies thérapeutiques évoquées plus haut, des études ont rapporté que les utilisateurs voyaient dans le bad trip plus de valeur que dans les bons [125].

· Episodes psychotiques aigus

La similarité entre un épisode psychotique aigu et une expérience psychédélique au LSD-25 était, on l'a vu, au coeur de l'apport scientifique de cette molécule au milieu du XXe siècle, nous abordons donc ici ce qui est considéré comme la complication principale du LSD-25 dans son utilisation thérapeutique [34]. La symptomatologie peut recouvrer des idées délirantes de tonalité paranoïaque ou des hallucinations essentiellement visuelles [120]. La frontière avec le "bad trip" est mince [139] et notamment via la «terreur induite par une expérience de perte de contrôle de l'égo» [120]. Certains thérapeutes témoignent de l'utilisation de Chlorpromazine pour contrôler ces épisodes [14], le Dr Eisner, dans une prise en charge psycholytique, dit avoir pu régler ces effets secondaires sans jamais utiliser de phénothiazines [94].

Des troubles du comportement avec agressivité dans un cadre délirant ont également été décrits, ils amenèrent le Dr Nichols à établir en 2018 la catégorie « excited delirium » pour le LSD-25. Inspirée d'une description faite en 1985 chez des utilisateurs de cocaïne, il consiste en des troubles paranoïaques intenses entrainant auto et hétéroagressivité débouchant sur un collapsus mortel. Si le Dr Nichols ne retrouve pas de décès de ce type après l'intoxication au LSD-25, cette catégorie permettrait de classer et mesurer les cas de réactions adverses aiguës agressives, qui restent rares y compris dans des conditions non supervisées [134, 139].

· Suicides et meurtres

La précaution extrême vis à vis des personnes suicidaires est mentionnée dans la notice du Delysid dès sa distribution [Annexe 1], et le Dr Sandison préconise en 1957 que l'emphase autour du risque de psychose se déplace sur le risque suicidaire [35].

Certains suicides sont rapportés lors de l'utilisation thérapeutique ou expérimentale du LSD-25 dans les proportions mentionnées un peu plus haut [120]. Son utilisation chez des populations psychotiques lourdes [38] ou des populations très perturbées amène le Dr Cohen à la conclusion que le LSD-25 induirait plutôt une prévention qu'une provocation du suicide [120]. Cette éventualité suicidaire étant considérée par les thérapeutes comme « pouvant être un réel danger, comme c'est le cas dans le traitement de toute maladie mentale sévère » [94].

Les rares cas de suicide pendant une expérience psychédéliques hors du cadre médical sont plutôt attribués par les auteurs à des fantasmes d'omnipotence ou à la fusion avec un univers non humain qu'à un soudain désespoir [40]. Le danger d'un accident est également manifeste lors d'une expérience psychédélique non encadrée malgré le fait que la «tendance à rester assis et a ne rien faire après la prise engendre une certaine protection » [40]. Nous pourrons citer le cas du Dr Oslon, devenu célèbre après la déclassification d'une partie des dossiers concernant les expérimentations au LSD-25 par la CIA et l'armée US. Drogué à son insu par son employeur, les séquelles persécutoires engendrées par son expérience psychédélique aboutiront à sa défenestration quelques

⁴⁶Pour prévenir les éventuelles réactions d'agressivité dans le cadre thérapeutique, le Dr Eisner demandait aux patients de faire une déclaration de modération en début de séance, suivie par ce qu'elle appelle « *l'explosion* » permettant la décharge de la colère pendant quelques minutes [94].

semaines plus tard⁴⁷ [8]. Une récente étude cas témoin d'une centaine de milliers de participants aux États-Unis a conclu qu'il n'y avait aucune association entre l'usage de psychédéliques et l'augmentation d'idée, de planification ou de tentative suicidaires dans l'année qui suivait l'utilisation profane de psychédéliques [50].

Il n'y a que très peu de cas documentés de meurtre sous l'influence du LSD-25, le côté « étonnamment rare » selon Barter et Reite [143] s'expliquant par la passivité et la réceptivité induite habituellement par le LSD-25 [40]. A la fin des années soixante-dix, la littérature mentionne cinq cas de meurtres associés au LSD-25, et en dehors d'un délire paranoïaque qui a pu être aggravé par une intoxication à l'acide lysergique, les quatre autres cas sont décrit comme étant peu en lien avec la prise directe de l'acide lysergique [40].

Les effets indésirables et complications durables

• Troubles persistants des perceptions dû aux hallucinogènes/HPPD

La réitération d'effets psychiques à distance de la prise de LSD-25 est décrite pour la première fois en Angleterre en 1954 par le Dr Sandison [56]. S'agissant de «réactions retardées » pouvant être « aussi violentes et perturbantes que la réaction qui suit normalement l'administration du produit » [56]. Ces troubles se sont vu affectés le nom de "flashback" et de même que les "bad trips", l'absence de cadre clair à leur définition empêche une évaluation précise de leur incidence. Défini comme des « intrusions répétées d'images terrifiantes en dépit d'un effort volontaire pour les éviter », l'incidence de cet effet sera évaluée à 5 % des utilisateurs habituels de psychédéliques en 1974 par le Dr McGlothlin. À la fin des années soixante-dix, les *flashbacks* sont l'effet indésirable chronique induit par le LSD-25 le plus commun [40], issu de la consommation de psychédéliques dans des conditions non contrôlées [33]. Il est alors entendu pour les chercheurs que sa prévalence dans un contexte thérapeutique ou expérimental est bien moindre [27]. Ces troubles répondent dorénavant à des critères introduits dans le DSM IV TR en 2000 sous l'appellation de troubles persistant des perceptions dû aux hallucinogènes (Hallucinogenic Persisting Perception Disorder) [Annexe 5]. Le Dr Lerner a repris et affiné la classification au XXIe siècle, permettant d'en dégager

deux types [144]:

- HPPD de type 1, expérience visuelle bénigne transitoire et réversible, spontanée ou déclenchée⁴⁸, la réapparition du ou des symptôme(s) perceptif(s) ne produit pas d'anxiété ou de dysfonctionnement particulier. L'évolution est généralement bénigne et le pronostic positif. Cette définition correspond aux flashbacks décrits dans les années soixante [146]
- HPPD de type 2, expérience visuelle envahissante faiblement réversible ou irréversible, spontanée ou déclenchée⁴⁹ et hautement anxiogène. Les symptômes peuvent inclure palinopsies, halos, akinetopsie, neige visuelle⁵⁰. Leur évolution est principalement chronique, le pronostic est moins favorable que dans le premier type et nécessite souvent l'introduction d'un traitement médicamenteux [144].

⁴⁷En France, un cas de suicide chez un étudiant du Pr Deniker à Saint Anne est mentionné dans certaines recherches [98]. Il s'inscrirait dans un contexte n'ayant jamais vu la mise en place des "disposition et dispositif" encadrant l'expérience psychédélique thérapeutique [112].

⁴⁸Facteurs déclenchants résumés en Annexe 6

⁴⁹Facteurs déclenchants résumés en Annexe 6

⁵⁰Palinopsie : Persistance de la perception d'un objet retiré de la vision; Halos : aura brillante ou colorée entourant les objets; Akinetopsie : incapacité à suivre les images en mouvement; Neige visuelle : granité en surimpression sur le champ visuel.

Décrit pour la première fois en 1983 par le Dr Abraham [145], cet effet n'était pas mentionné dans les études des années soixante et soixante-dix [146].

L'explication de ces troubles persistants fait l'objet de plusieurs hypothèses; s'agissant des flashback, une diminution du seuil de contrôle volontaire de l'imaginaire, une résurgence de matériel conflictuel libéré en thérapie⁵¹ ou encore une augmentation de l'attention portée à certaines expériences sensorielles suggérées par l'expérience psychédélique sont proposées dans les années soixante [40].

Face au deuxième type de HPPD, les hypothèses ont évolué sans permettre d'arriver à une conclusion claire. Son induction n'est pas spécifique au LSD-25 et une étude récente suggère un « désordre neurologique pré-existant ou une vulnérabilité dans les processus primaires de perception du domaine visuel aggravée par l'anxiété» qui pourrait emprunter plusieurs voies physiopathologiques [146]. Différents traitements ont été évalués en fonction des symptômes [144] et ce trouble reste l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé dans les études [139], principalement en dehors d'un usage médical.

• Trouble psychotique chronique

Si de nombreuses études concernant l'utilisation thérapeutique du LSD-25 chez les patients psychotiques ont pu paraître dans les années cinquante⁵², l'indication est écartée au fil de la décennie [43, 78]. La décompensation psychotique pourrait découler d'une administration unique ou d'administrations répétées [27], elle précipite alors des idées délirantes de tonalité paranoïaques ou les déplace vers la grandiosité [14]. « Si la personnalité de l'utilisateur est instable, ou la situation insupportable, la désorganisation peut persister [...] comme une sorte de continuation d'une expérience psychédélique indéfinie » [40]. La contre-indication de l'utilisation du LSD-25 chez des patients ayant une pathologie psychiatrique détectable ainsi que les schizophrènes stabilisés ou les personnalités schizoïdes deviendra établie dans les années soixante [120].

Les antécédents personnels ou familiaux de pathologie psychiatrique psychotiques restent des contres-indications à toute utilisation du LSD-25 dans la recherche actuelle [147].

• Troubles dépressifs

Le déclenchement de troubles dépressifs par le LSD-25 est mentionné par le Dr Cohen qui voit dans les sentiments de culpabilité ou de honte mobilisés par l'expérience au LSD-25 un déclenchement possible de troubles dépressifs [120]. Ils sont décrits comme rarement purs [34], faisant suite à des états aigus de panique ou de subconfusion [34] qui sont minorés par un accompagnement de qualité. Ceci incitera certains auteurs à écarter les personnalités très anxieuses d'une utilisation thérapeutique [35]. Le Dr Eisner dépeint quand à elle trois facteurs pouvant nourrir le déclenchement d'un syndrome dépressif :

- -Incapacité à intégrer tout le matériel traumatique inacceptable découvert pendant la session
- -Sentiment que l'effort nécessaire à la guérison est trop important pour être entrepris
- "Retour sur terre" après une expérience transcendantale

⁵¹A ce propos le Dr Leuner indique que cela serait dû à une «analyse déficiente du caractère névrotique» et découle souvent de la croyance -erronée- que l'abréaction [extériorisation des émotions libérant un conflit refoulé] est le moment central de la thérapie psycholytique [14].

⁵²Un exemple dans une association de LSD-25 hebdomadaire avec de la Chlorpromazine quotidienne les jours restants [35].

Justifiant un suivi bienveillant du patient après les sessions thérapeutiques [94]. Les données actuelles montrent que les troubles dépressifs ne sont pas retrouvés dans les études avec un encadrement médical adéquat et pourraient constituer au contraire une des indication thérapeutique [139].

• Hypothèse d'une toxicité directe

Des recherches ont souhaité évaluer à la fin des années soixante la toxicité du LSD-25 chez les consommateurs chroniques, un étude évoque par exemple la possibilité de lésions minimes du tissu cérébral après que certains tests psychodynamiques revinrent anormaux chez des sujets ayant témoigné de plus de vingt utilisations [40]. Les résultats autour des troubles séquellaires à un usage chronique sont contradictoires. Les auteurs évoquent plutôt une consommation de LSD-25 chez une population particulière pour laquelle l'utilisation de l'acide lysergique participerait à la recherche de solution à une pathologie psychiatrique sous-jacente [40]. L'interrogation sur une toxicité cellulaire directe du LSD-25 reste d'actualité, une étude récente a relevé une toxicité du LSD-25 sur des cellules rétiniennes, qui serait induite par le relargage de cytokines proinflammatoires [148]. Si les cellules rétiniennes ne modélisent pas de manière adéquate le système nerveux central, de prochaines études sont nécessaires afin de préciser ces hypothèses.

Beaucoup d'études se sont par ailleurs attachées à vérifier la toxicité du LSD-25 sur le matériel génétique après la sortie d'une étude qui a fait grand bruit en 1967 en évoquant une activité tératogène possible de l'acide lysergique ⁵³ [149]. Les conclusions des études qui ont suivies montrent que le LSD-25 est un faible mutagène, actif seulement à très forte doses et qu'il n'est ni carcinogène ni pourvoyeur d'anomalies chromosomiques aux doses normalement utilisées chez l'humain [40]. Le principe de précaution veut que le LSD-25 soit contre-indiquée chez la femme enceinte, public qui semble de toute façon peu adapté à la prise d'une telle molécule [40, 139].

Ainsi l'évaluation plus précise des complications a permis progressivement d'écarter certaines populations de toute administration de LSD-25 et de prévenir certains effets indésirables de son utilisation thérapeutique. Ces progrès se sont poursuivis au dela de la période d'utilisation active du LSD-25, notamment avec des consignes de sélection de patients qui n'avaient pas toutes été tranchées à la fin des années soixante [136]. La réactivation du domaine de recherche permettra également de préciser certaines complications en raison d'une meilleure définitions de celles-ci, au premier rang desquelles les troubles persistants des perceptions dû aux hallucinogènes de type 2.

3.3.3 Antidotes et interactions médicamenteuses

Lors de la mise à disposition du LSD-25 pour les équipes soignantes les options pharmaceutiques étaient assez peu étendues, la Chlorpromazine représentait l'unique antidote évoqué par le laboratoire Sandoz dans sa notice d'utilisation du Delysid [1]. Une injection de 50 mg permettait ainsi de calmer l'effet du LSD-25. D'autres molécules à visée anxiolytiques ont été utilisées telles que le phénobarbital ou le thiopental [12] ainsi que le diazepam une fois disponible dans les années soixante [40]. L'antagonisation des effets du LSD-25 par la vitamine B3 (niacine) a été également proposée [10, 43].

Les interactions médicamenteuses se sont développées depuis une vingtaine d'années grâce à la compréhension pharmacodynamique du LSD-25 et des psychédéliques. Nous les

⁵³Les résultats consistaient en la détection d'anomalies chromosomiques chez des schizophrènes ayant été traité par de nombreuses molécules ou de cassures dans les chromosomes de leucocytes in vitro exposés au LSD-25.

résumeront ci-dessous :

- Les antidépresseurs de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la monoamine oxydase diminuent les effets du LSD-25 et engendrent un risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques [139].
- Les antidépresseurs tricycliques et le lithium ainsi que l'haloperidol potentialisent les effets du LSD-25 [150].

Aussi les patients qui participent aux recherches actuelles sont-ils sevrés pendant deux semaines de ces traitements psychotropes [33].

3.3.4 Une molécule non addictogène

L'absence de dépendance physiologique et d'abus de substance ont assez tôt été établis par les chercheurs [151], notamment devant l'absence de symptômes physiques ou de recherche compulsive de la substance [40]. Si une dépendance psychologique a pu être évoquée dans la période ou le LSD-25 était largement consommé en dehors du cadre médico-scientifique contrôlé, les résultats négatifs sur l'effet de renforcement dans l'auto-administration des modèles animaux récents n'orientent pas vers cette possibilité [150]. Par ailleurs, dans les années soixante-dix un sujet de recherche était considéré comme utilisateur chronique s'il avait consommé une vingtaine de fois du LSD-25 dans sa vie, ce qui ne correspond pas aux modèles de consommateurs chroniques de substances addictives [40]. Si la tolérance aiguë peut s'expliquer par la rapide modification de densité des récepteurs sérotoninergique cérébraux [71], il est reconnu que le LSD-25 n'entraine pas de dépendance physique ou psychique [40, 139].

4 Conclusion: Une substance paradigmatique

Le diéthylamide d'acide lysergique a été utilisé pendant plus de deux décennies en tant qu'outil scientifique et comme molécule thérapeutique, avec d'intéressants résultats, jusqu'à l'arrêt rapide des recherches.

Ceci s'explique, nous l'avons abordé en introduction, par certaines conditions extérieures. Une société progressivement fracturée, autour d'une utilisation profane médiatiquement accentuée, motivant alors des politiques répressives et une législation qui va "tuer" la thérapie avec les psychédéliques [40].

Mais les effets propres à la molécule de LSD-25 ont également participé à son déclin, bousculant les frontières de la recherche scientifique, de la pratique clinique et de la raison médicale, dans le cadre social occidental.

Un bouleversement scientifique

La première difficulté réside dans l'effet exubérant du LSD-25; il rend cette molécule difficilement adaptable au modèle d'essai versus placebo qui se déploie dans les années soixante. Certains chercheurs comme le Dr Hoffer arguent que « cela relèverait d'une procédure triviale d'utiliser un placebo, vu que le sujet ainsi que le thérapeute avec une quelconque expérience du LSD-25 sauraient la différence » [102]. Ceci est récemment confirmé par l'analyse de nombreux essais utilisant des molécules psychoactives; le Dr Rucker mentionnant que l'aveugle semble « largement impossible devant les doses thérapeutiques engendrant des changements subjectifs et objectifs qui sont généralement évident à la fois au receveur et à l'observateur » [93]. D'autres scientifiques ont tenté de mettre en place des essais comparatifs par le truchement de groupes thérapeutiques avec ou sans administration de LSD-25 [105]; une seconde stratégie réside dans l'utilisation d'un "placebo actif" via l'administration d'une

faible dose de la molécule étudiée [152]. Outre la possibilité qu'un placebo actif atténue la différence d'effets thérapeutiques entre les deux groupes, ce modèle associé à une randomisation semble pertinent [93]. On pourra remarquer toutefois les données rapportées par le Dr Griffiths lors de son étude en double aveugle sur le déclenchement d'une expérience mystique par la psilocybine en 2006 [153] : chez un public de sujets naïfs d'utilisation psychédélique, qui avaient pour consigne de rester allongés avec un masque sur les yeux et un casque audio, l'utilisation de psilocybine ou d'un placebo actif (40 mg de méthylphénidate pour 70 kg de poids) était correctement perçu par le thérapeute qui assistait la session dans 77 % des cas [153]. Il est donc possible qu'une expérience psychédélique intense passe inaperçue dans un essai en double aveugle avec placebo actif, ce qui confirme sa disposition à incarner un modèle favorable [93].

La validité des études en double aveugle versus placebo, conçues pour des médicaments sans propriétés psychotropes, reste limitée dans le cas des substances facilitant l'expérience subjective. Le Dr Osmond faisait remarquer « [qu']à force de nous axer seulement sur le mesurable et le modélisable, nous autre psychiatres, nous finissons par ne tenir compte que des aspects de l'expérience qui entrent dans notre modèle » [8]. Du fait de la nature intensément personnelle et subjective de l'expérience, la classification et l'évaluation de sa signification sont un formidable défi [10]. Les progrès dans l'évaluation de l'expérience vécue n'écartent pas la profonde influence que les tests imposent à l'expérience psychédélique [40], limitant l'examen phénoménologique à une démarche a posteriori.

Avec les psychédéliques, la disposition et le dispositif dans lesquels l'expérience est menée sont inextricablement liés à l'effet thérapeutique [93], il est même dangereux pour le patient de le soumettre à une expérimentation froide, favorisant alors la peur, l'anxiété et la paranoïa [10]. La tentative de standardiser le contexte de l'expérience psychédélique est possible dans les essais contrôlés, mais le nombre de variables impliquées et les différentes composantes qu'elles recouvrent suggèrent qu'un degré de modulation reste inévitable [93]. Alors que la posologie et la base de l'environnement peuvent largement être maitrisées, la psychothérapie en elle-même doit inévitablement être flexible : le thérapeute possède une grande influence sur le déroulé de l'expérience thérapeutique. Pour citer les Dr Tooley et Pratt en 1964, «L'effort chimérique consistant à éliminer l'effet de l'observateur au nom d'une pseudo-objectivité mal placée est vain, pas tant car cela est impossible, mais parce que c'est improductif [...] la question ne devient pas de savoir comment éliminer les biais de l'observation du participant, mais comment compter dessus et exploiter les effets de l'interaction en terme d'objectifs de recherche » [154]. Les essais contrôlés qui isolent la réaction pharmacologique « rataient la philosophie centrale derrière l'approche psychédélique » [10]. Cette "philosophie" s'appuie sur une impossible éviction du contexte extra-pharmacologique dans les recherches thérapeutiques.

Il y a plus d'un siècle, la science physique était bouleversée par l'apparition de la mécanique quantique; le développement du principe d'incertitude de Heisenberg⁵⁴ est venu "fracasser" l'objectivité scientifique [40], en précisant que les outils à disposition pour mesurer la physique classique n'étaient plus aptes à décrire ces nouvelles représentations du monde [155]. Le parallèle entre la physique quantique et les sciences psychédéliques a déjà été fait dans de nombreux ouvrages [8, 40], explicitant ainsi l'adaptabilité que doit pouvoir intégrer le modèle scientifique.

La recherche actuelle avec les psychédéliques reste en difficulté face aux problématiques de l'essai en aveugle mais surtout de la disposition et du dispositif [116]; ces bouleversements propres à l'utilisation de ces molécules singulières sont autant de défis proposés aux nouveaux

⁵⁴Principe énoncé en 1927 et rapidement traduit par Paul Langevin en Français, il a été renommé par W.Heisenberg "*Unbestimmtheit; principe d'indétermination*". Ce principe affirme qu'un objet quantique n'est jamais descriptible via la physique classique. Précisant cette révolution ontologique qu'appelle alors la mécanique quantique [155].

Un bouleversement thérapeutique

En 2020, la publication de l'équipe du neuropsychopharmacologue David Nutt exprime ainsi le bouleversement thérapeutique qu'amènent les psychédéliques : « Nous suggérons qu'une manière de voir la différence entre [les psychédéliques et les traitements disponibles] est que les traitements actuels suppriment les symptômes d'une manière similaire à l'insuline supprimant l'hyperglycémie dans le diabète. Les antidépresseurs standards protègent contre des agresseurs entrainant et perpétuant la dépression, mais n'accèdent et ne remédient pas aux causes biopsychosociales sous-jacentes. À l'inverse, les thérapies psychédéliques mobilisent une fenêtre thérapeutique décloisonnant le cerveau via l'effets des substances qui facilitent la compréhension, la libération émotionnelle et, avec un support psychothérapeutique, une révision ultérieure saine des perspectives et du mode de vie » [157]. Cette fenêtre thérapeutique, quoique constitutive de la thérapie avec des psychédéliques, reste protéiforme. Au dela de la schématisation des thérapies en deux grandes familles, psychédéliques et psycholytiques (qui résume les pratiques sans être ni tout à fait exacte, ni exhaustive) dont le continuum neurobiologique reste source d'interrogations [93], l'influence d'une "expérience paroxystique" sur les résultats thérapeutiques est rapporté dans les études du siècle dernier [46]. Il semble en effet que l'accession à un état paroxystique provoque une plus grande efficacité thérapeutique [123] et soit également une condition de la pérennité de l'amélioration [156]. Si les 23 % d'erreur d'attribution dans l'étude du Dr Griffiths montrent que l'occurrence d'une "expérience mystique" n'est pas simplement un effet d'attente ou de suggestion du thérapeute, la qualité thérapeutique de cette expérience subjective et sa variabilité ont pu nourrir les remises en questions de la validité des travaux, voir les mises en causes.

La persistance des effets thérapeutiques, donnant lieu à une utilisation unique ou via quelques séances, s'oppose également aux modèles thérapeutiques habituels. L'interrogation sur les mécanismes cérébraux qui sous-tendent les modifications psychiques induites par les psychédéliques reste plus que jamais d'actualité; son explication est considérée par D. Nutt comme "la première nécessité" [157]. Elle permettrait de « rassurer les septiques » sur le fait que les psychédéliques soient plus qu'un puissant effet placebo [157]. Car cette persistance de l'effet thérapeutique est venue perturber les concepts pharmacologiques usuels, incarnant une propriété douteuse de plus pour ces molécules inhabituelles.

Un autre écueil vient freiner le développement de la thérapie au LSD-25 : ces traitements s'inscrivent dans un mouvement contraire au développement de l'industrie pharmaceutique du XXe siècle. Dans une société états-unienne "gobe-pilule" [10], le LSD-25 ne pouvait devenir un produit marchand. Son utilisation thérapeutique se concentrait sur le renforcement du patient à *«jouer un rôle plus actif dans son rétablissement, plutôt que d'accepter pas-sivement les traitements distribués par les psychiatres* » [10]; *«bien loin d'être un simple compétiteur de plus dans l'industrie pharmaceutique en croissance, le LSD-25 menaçait de la compromettre* » [10]. Si l'anti-modèle qu'incarne le LSD-25 a pu inspirer son rejet des thérapies envisageables du point de vue des industriels, le développement actuel de médicaments psychopharmacologiques semble arriver dans une impasse [124]. Les dix prochaines années n'annonçant que peu de nouveautés, certaines compagnies pharmaceutiques voient dorénavant dans l'étude de ces molécules passées une voie d'avenir [93].

Enfin, la prise en compte derechef des variables extra-pharmacologiques représente une vraie difficulté face à la systématisation habituelle des modalités thérapeutiques. Ces facteurs font partie des raisons évoquées pour expliquer l'extrême variabilité des propriétés thérapeutiques depuis les années soixante [116]. Car ces variables n'étaient que peu détaillées dans les publications, « chaque équipe [repartant] plus ou moins de zéro » [128].

« A mesure que les recherches sur les molécules psychédéliques entrent de nouveaux en scène,

il est important d'éviter un recours excessif au modèle bio-médical écartant les facteurs extérieurs à la substance » [116]. Ce qui s'apparente, pour le Dr Osmond, à « l'illustration de l'autorité mal placée d'un empirisme avec peu ou pas de bénéfices pratiques pour le patient » [10] témoigne des difficultés d'adaptation d'un modèle thérapeutique basé sur le développement de "munitions magiques" en éliminant tout paramètre extra-pharmacologique [116]. Plus largement, « le dispositif et la disposition servent de rappel concernant le fait que les paramètres extra-pharmacologiques ne peuvent être éliminés de l'utilisation actuelle des médicaments, et montrent la voie d'une conceptualisation plus globale des effets thérapeutiques » [116].

Un bouleversement des frontières médicales

En 1958, Betty Eisner énonce que « l'expérience subjective devrait être décrite davantage car cela n'a pas fait l'objet d'un examen scientifique minutieux et les difficultés sémantiques sont considérables » [94], entre autres devant le fait que « la plupart des tentatives pour reformuler les résultats éliminés de leur charge émotionnelle semblaient ineptes, appauvries et fragmentaires, comme une ennuyeuse analyse littéraire qui purgerait le sens d'un poème ou d'une palpitante histoire » [40]. Ces états étranges, s'ils ne sont pas totalement nouveaux, ont été précédemment rapportés plutôt par des mystiques et des poètes qui ont eu l'avantage de ne pas être jugés défavorablement à l'aune des standards habituels de la société [40]. Il apparaît donc nécessaire aux chercheurs qu'un vocabulaire spécifique soit inventé afin de décrire ces phénomènes [158]. S'inscrivant dans la tradition établie avec les recherches sur le hachisch du psychiatre français Jacques-Joseph Moreau de Tours au XIXe siècle [158], les scientifiques font appel à des littéraires⁵⁵ afin de dénouer ce « problème sémantique considérable » [94]. Ces auteurs, associés aux chercheurs, empruntent notamment des concepts issus de la philosophie orientale pour décrire les expériences induites par le LSD-25, aboutissant à un mélange d'expressions dérivées de la tradition indo-tibétaine⁵⁶ avec des termes savants [128]. L'utilisation de ce langage hybride va « largement contribuer à la perception croissante du public, des acteurs politiques et de la communauté scientifique, que les chercheurs qui y étaient associés étaient intimement liés à la formation d'une contreculture menaçant l'ordre établi » [158].

Combiné à cette utilisation d'un vocabulaire ésotérique, le développement d'une composante "mystique" attachée à l'emploi du LSD-25 dans une démarche d'ordre spirituel vient elle aussi brouiller les frontières du rôle médical de l'acide lysergique. Le Dr Sandison témoigne en 1956 à propos du LSD-25 « [qu']au seuil d'une nouvelle ère thérapeutique [...] Si ces substances peuvent nous aider à mieux comprendre la vie autant que de traiter nos patients, nous devrions avoir appris quelque chose » [78]. Une des cinq indications du LSD-25 établie par le Dr Osmond en 1957 mentionne les « implications sociales, philosophiques et religieuses découvertes par le biais de ces agents »[15]. D'autres lient ouvertement les capacités "spirituelles" du LSD-25 avec ses bénéfices thérapeutiques, comme Jake Calder, directeur du bureau sur l'alcoolisme du Saskatchewan, qui « présume que la raison pour laquelle le LSD-25 offre une forme de traitement médical efficace était parce qu'il aborde les besoins spirituels de l'alcoolique, ce qui est absent des autres modèles médicaux » [10]. Cette dimension symbolique à laquelle les chercheurs prêtent attention, allant jusqu'à l'utiliser dans la démarche thérapeutique⁵⁷, peut découler du raisonnement qui veut que « nous

⁵⁵Nous avons déjà mentionné l'écrivain et philosophe Aldous Huxley, qui fut activement impliqué dans les recherches anglophones, tant par ses échanges avec le Dr Osmond que via sa participation à la *commission pour l'étude de l'imagination créative*. Nous pouvons également citer le poète et écrivain Belge Henri Michaux et ses travaux sur la mescaline et la psilocybine à l'hôpital Saint Anne de Paris.

⁵⁶Timothy Leary par exemple, utilisa le *Livre des morts tibétains* comme d'un guide pour les expériences au LSD-25 [8].

⁵⁷Rappelons à cet effet l'utilisation d'objets et d'icônes religieux préconisée en Amérique par l'influent Alfred Hubbard [4].

[ayons] quelques choses à apprendre des formes d'utilisation religieuses de substance, spécialement à propos des fonctions protectrice et assimilatrice du rituel» [40]. Mais « dans la société occidentale du XXe siècle, nous sommes soucieux de garder [la magie, la religion, la médecine, le loisir {...}] séparés, et c'est une raison pour laquelle les substances psychoactives sont des éléments tellement perturbants» [40]. Ce brouillage des frontières dont les scientifiques ont pu témoigner, et que certains chantres de l'utilisation des psychédéliques ont promu, aura été un facteur essentiel de la disqualification de ces substances dans l'espace médico-scientifique [128].

A l'heure actuelle, l'introduction de croyances personnelles, spirituelles ou religieuses par les praticiens des thérapies psychédéliques reste un «danger peu discuté» selon le chercheur Matthew Johnson [159], qui pourrait «certainement devenir apparent si les psychédéliques sont approuvés comme thérapeutique», préconisant ainsi «de ne pas introduire de concepts religieux ou non empiriquement fondés dans la thérapie ou la recherche psychédélique» [159].

Un bouleversement social

Toutes ces difficultés qui viennent confronter l'utilisation du LSD-25 avec le modèle médicoscientifique en place ne sauraient s'extraire de l'environnement social qui l'englobe. Nous avons pu résumer en introduction le contexte social qui s'est développé dans la société occidentale pendant les années soixante et qui aboutira à la prohibition du LSD-25 afin de résoudre son utilisation récréative exponentielle⁵⁸. Plus largement, selon les Dr Grinspoon et Bakalar, « nos catégories sociales et légales pour l'utilisation de substances psychoactives et nos dilemmes et controverses à propos de quelle substance assigner dans quelle catégorie n'est pas un sujet universel de l'esprit humain ou de certains produits chimiques, mais le produit d'une situation historique particulière » [40]; les sociétés ont pu adopter différentes attitudes face aux états étranges de conscience. Qu'ils soient considérés comme banals, affaire d'individus ayant un rôle social particulier ou l'affaire de tous, individuellement ou collectivement, « des états dans lesquels la conscience ordinaire est modifiée se retrouvent tout autour du globe » [34]. L'idéologie de base de la culture européenne et nord-américaine est classée par le Dr Jean Pierre Valla dans la catégorie où «l'altération de la conscience est mauvaise, c'est la folie »; d'autant plus devant « l'amalgame que recouvre le mot "hallucination" [qui] reste le symptôme psychotique par excellence, autrement dit le signe d'une maladie psychiatrique grave, qui entraine l'exclusion sociale » [34]. Cette exclusion du "phénomène hallucinatoire" du champ social ayant abouti à la société occidentale telle que nous la connaissons. Le psychiatre décrit dans les années soixante-dix que « le courant psychédélique, comme autrefois le surréalisme, a attaqué de front les croyances dominantes en matière d'altération de la conscience » [34].

L'utilisation du LSD-25 a été possible tant qu'elle est restée supervisée et encadrée par la méthode en vigueur, que le but soit médical ou scientifique. Mais nous venons de voir que ces limites ont été incapables de circonscrire la variété et la variabilité d'une molécule qui croise les lignes et brouille les distinctions [40]. Peut être pourrions-nous alors bénéficier de l'expérience des sociétés préindustrielles, qui doivent avoir « quelques choses à nous enseigner à propos de l'équilibre propre entre démocratie et autorité dans la gestion des substances psychédéliques » [40].

⁵⁸Dans les années soixante et jusqu'en 1967, les auteurs états-uniens estiment à 35 000 le nombre de patients bénéficiant d'une prise en charge psychothérapeutique avec du LSD-25 par des psychiatres ou des psychologues, pour huit millions d'utilisateurs non encadrés, d'après l'administration états-unienne [8]. En 2010, l'utilisation de LSD-25 au moins une fois dans la vie au sein de la population états-unienne était évaluée à 32 millions de personnes [160].

Le diéthylamide d'acide lysergique fut donc utilisé pendant plus de deux décennies au service de l'exploration du fonctionnement cérébral et de la pathologie psychiatrique. Cet apport fondamental évoluait conjointement aux promesses thérapeutiques de l'acide lysergique qui encourageaient les soignants vers le traitement de pathologies sévères ou irréductibles. Les médecins façonnèrent pour se faire des méthodes d'utilisation originales, précisant les indications et appréciant mieux les complications; le LSD-25 semblait ouvrir un nouveau territoire de la pharmacopée. Mais la molécule aux effets spectaculaires et multidimensionnels bousculait les concepts scientifiques et les bonnes pratiques. Le changement de paradigme qu'impliquait l'utilisation du LSD-25 fractura le milieu médico-scientifique avant de fracturer la société, aboutissant à la prohibition totale d'une molécule que les potentialités incontrôlées avaient entravée.

La suspension des recherches pendant plusieurs décennies semble être un cas unique dans l'histoire moderne de la pharmacologie et, malgré la reprise de la recherche médicoscientifique avec les psychédéliques, le LSD-25, qui a pu être considéré par Betty Eisner comme la substance «la plus efficace et le psychédélique de choix si un seul devait être disponible», reste en retrait dans les études cliniques actuelles. Si la renommée de cette molécule participe probablement à sa relative absence d'utilisation clinique, la recherche psychédélique actuelle est en pleine expansion. Prédire qu'elle sera confrontée aux problématiques soulevées par l'utilisation de l'acide lysergique au siècle dernier n'est pas surprenant, elle l'est déjà; gageons qu'une des solutions réside dans l'examen historique, afin de promouvoir l'anticipation des écueils, l'adaptation des modèles et la prévention des débats passionnés.

Wu

Toulouse le 08/06/2022

Le Président du Jury Professely Pierre MESTHÉ

Médecine Générale

Vu, permis d'imprimer

Par délégation, la Vice-Doyenne de la Faculté de Santé

louse, le 9 juin 2022

Directrice du Département de Médecine,

Maiëutique et Paramédical

Professeure Odile RAUZY

Références

- [1] Hofmann A, Aviat D. LSD mon enfant terrible. Paris, France: L'Esprit frappeur; 2003. 243p.
- [2] Jacobs WA, Craig LC. The ergot alkaloids. II. The degradation of ergotinine with alkali. Lysergic acid. 1934. J Biol Chem. 20 sept 2002;277(38):E26.
- [3] Hofmann A. Voyage Acide, naissance du LSD. Edition du Lézard. Paris, France : Edition du Lézard; 1997. 62 p.
- [4] Pollan M, Talaga L, Lee C. Voyage aux confins de l'esprit : ce que le LSD et la psilocybine nous apprennent sur nous-mêmes, la conscience, la mort, les addictions et la dépression. Lausanne, France : Quanto ; 2019. 440 p.
- [5] Grof S. Stanislav Grof interviews Dr. Albert Hofmann [Internet]. maps.org. 1984 [cité 22 févr 2022]. p24. Disponible sur : https://maps.org/news-letters/v11n2/11222gro.html
- [6] Stoll WA. Lysergsäure-Diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. 1947;60:279-323.
- [7] Grob, Charles S. Psychiatric research with hallucinogens: what have we learned? 1998;I:8-20.
- [8] Lee MA, Shlain B. LSD ET CIA. Quand l'Amérique était sous acide [Internet]. Editions du Lézard. Editions du Lézard; 1994. 294 p.
- [9] Passie T. Psycholytic and Psychedelic Therapy Research 1931-1995: A Complete International Bilbiography [Internet]. Hannover: Laurentius Publishers; 1997. 105 p. Disponible sur: https://www.samorini.it/doc1/alt_aut/lr/passie-psycholytic-and-psychedelic-therapy-research-1931-1995.pdf.
- [10] Dyck E. Psychedelic psychiatry: LSD from Clinic to Campus [Internet]. Baltimore (Md.), Etats-Unis d'Amérique: Johns Hopkins university press; 2008. xiii+199.
- [11] Notice Delysid. Hofmann A, Aviat D. LSD mon enfant terrible. Paris, France: L'Esprit frappeur; 2003. 243p.
- [12] Bush AnthonyK, Johnson WarrenC. L.S.D. 25 as an Aid in Psychotherapy. Diseases of the Nervous System. 1950;11(8):241-3.
- [13] Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. Nat Rev Neurosci. sept 2010;11(9):642-51.
- [14] Leuner H. Present State of Psycholytic Therapy and Its Possibilities. In : The Use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism [Internet]. Abramson, H. 1967 [cité 04 mar 2022]. p. 101-16. Disponible sur : https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/7997.
- [15] Osmond H. A Review of the Clinical Effects of Psychotomimetic Agents. Annals of the New York Academy of Sciences. 1957;68(3):418-34.
- [16] Dubus Z. LSD et soins palliatifs dans les années 1960, un rendez-vous manqué? Médecine Palliative. 1 nov 2021;20(6):312-21.

- [17] Sueur C, Benezech A, Deniau D, Lebeau B, Ziskind C. Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Revue de la littérature. (2ème partie). Revue Toxibase. trim 2000;(n°1):1-35.
- [18] Annelie Hintzen et Torsten Passie, The Pharmacology of LSD: A Critical Review, Oxford, Oxford University Press, 2010, p. 5. cité par Dubus Z. Marginalisation, stigmatisation et abandon du LSD en médecine. Histoire, médecine et santé. 5 nov 2020;(15):87-105.
- [19] Edel Y. Expérimentations des psychodysleptiques à Sainte-Anne dans les années 1960. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 sept 2017;175(7):653-60.
- [20] Dubus Z. Le LSD, « psychédélique » ou « psychodysleptique » ? L'information psychiatrique. 7 déc 2021;97(9):803-8.
- [21] Wasson RG. Le champignon divin de l'immortalité. L'Esprit frappeur. Paris : L'Esprit frappeur ; 2000. 31 p.
- [22] Greene JA, Podolsky SH. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals The Kefauver–Harris Amendments at 50. N Engl J Med. 18 oct 2012;367(16):1481-3.
- [23] Marks, Harry. The progress of Experiment: Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. Cité par Dyck E. Psychedelic psychiatry: LSD from Clinic to Campus. Baltimore (Md.), Etats-Unis d'Amérique: Johns Hopkins university press; 2008. xiii+199. p48. Traduction de l'auteur.
- [24] Bonnet N. Lettre n°39 Novembre 2020 RESPADD (Reseau de prévention des addictions). Bulletin trimestriel du Respadd. 2020;20.
- [25] Fahey Todd Brendan. The Original Captain Trip. High Times. 1991;8. Cité par Pollan M, Talaga L, Lee C. Voyage aux confins de l'esprit : ce que le LSD et la psilocybine nous apprennent sur nous-mêmes, la conscience, la mort, les addictions et la dépression. Lausanne, France : Quanto; 2019. 440 p.
- [26] Société psychédélique française. Zoé Dubus "1966 Panique morale sur le LSD en France". Webinaire LSD Bicycle Day 2021 [Internet]. 2021 [cité 12 mars 2022]. Présentation Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=oJpS1krwWsI
- [27] Presti DE, Beck JE. Strychnine and Other Enduring Myths: Expert and User Folklore Surrounding LSD. In: Psychoactive Sacramentals: Essays on Entheogens and Religion [Internet]. Roberts TB. 2001 [cité 12 mars 2022]. p. 125-37. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/17225
- [28] Convention 1971 [Interles substances psychotropes de sur Wikipédia. 2022]. Disponible net]. 2021 cité 13 mars sur https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Convention sur les substances psychotropes de 1971
- [29] 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. Journal of Nervous & Mental Disease. juill 2014;202(7):513-20.
- [30] 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. Journal of Psychopharmacology. 2014;29(1):57-68.

- [31] Oehen P, Gasser P. Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. Frontiers in Psychiatry. 1 avr 2022;13:863552.
- [32] Stoll WA. Lysergsäure-Diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. 1947;60:279-323. cité par Deshon HJ, Rinkel M, Solomon HarryC. Mental Changes Experimentally Produced by LSD (d-Lysergic Acid Diethylamide Tartrate). Psychiatric Quarterly. 1952;26(1):33-53.
- [33] 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.
- [34] Valla JP. L'expérience hallucinogène. Masson. Paris : Masson; 1983.
- [35] Sandison R, Whitelaw JDA. Further Studies in the Therapeutic Value of Lysergic Acid Diethylamide in Mental Illness. Journal of Mental Science. 1957;103(431):332-43.
- [36] 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.
- [37] Dolder PC, Schmid Y, Haschke M, Rentsch KM, Liechti ME. Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. Int J Neuropsychopharmacol. 24 juin 2015;19(1):pyv072.
- [38] Savage CharlesC. Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25). A Clinical-Psychological Study. American Journal of Psychiatry. 1952;108(12):896-900.
- [39] Forrer GR, Goldner RD. Experimental Physiological Studies with Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25). Archives of Neurology. 1951;65(5):581-8.
- [40] Grinspoon L, Bakalar JB. Psychedelic drugs reconsidered. New York, Etats-Unis d'Amérique : Basic Books ; 1979. xiv+343.
- [41] Edwards AE, Cohen S. Visual Illusion, Tactile Sensibility and Reaction Time Under LSD-25. Psychopharmacologia. 1961;2:297-303.
- [42] Chambon O. La médecine psychédélique : le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes. Paris, France : les Arènes ; 2009. 396 p.
- [43] Blewett DB, Chwelos N. The therapeutic use of lysergic acid diethylamide 25 individual and group procedures [Internet]. Erowid. 1959 [cité 17 mar 2022]. Disponible sur: https://maps.org/research-archive/ritesofpassage/lsdhandbook.pdf
- [44] Linton HB, Langs RJ, Paul IH. Retrospective alterations of the LSD-25 experience. Journal of Nervous Mental Disease. 1964;128:409-423 cité par Valla JP. L'expérience hallucinogène. Masson. Paris: Masson; 1983.
- [45] Pahnke WN, Richards WA. Implications of LSD and Experimental Mysticism. Journal of Religion and Health. 1966;5(3):175-208.
- [46] Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. JAMA. 15 juin 1970;212(11):1856-63.

- [47] Sherwood JN, Stolaroff MyronJ. The Psychedelic Experience A New Concept in Psychotherapy. Journal of Neuropsychiatry. 1962;(4):69-80. cité par Majić T, Schmidt T, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? Journal of psychopharmacology. 2015;29(3):241-53.
- [48] 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.
- [49] Wießner I, Olivieri R, Falchi M, Palhano-Fontes F, Oliveira Maia L, Feilding A, et al. LSD, afterglow and hangover: Increased episodic memory and verbal fluency, decreased cognitive flexibility. European Neuropsychopharmacology. 1 mai 2022;58:7-19.
- [50] Johansen PØ, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. J Psychopharmacol. mars 2015;29(3):270-9.
- [51] Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic Psychedelic Use is Associated with Reduced Psychological Distress and Suicidality in the United States Adult Population. Journal of Psychopharmacology. 2015;29(3):280-8.
- [52] Doblin R. Pahnke's « Good Friday Experiment »: A Long-Term Follow-Up and Methodological Critique. Journal of Transpersonal Psychology. 1991;23(1):1-28.
- [53] Schindler EAD, Wallace RM, Sloshower JA, D'Souza DC. Neuroendocrine Associations Underlying the Persistent Therapeutic Effects of Classic Serotonergic Psychedelics. Front Pharmacol. 2018;9:177.
- [54] 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. 2017;56(10):1219-30.
- [55] Stoll, W.Arthur. Ein Neues, in Sehr Kleinen Mengen Wirksames Phantastikum. [A New Phantasticum, Effective in Very Tiny Amounts.]. Schweizer Archiv fur Neurologie. 1949;64:483-4.
- [56] Sandison R, Spencer AM, Whitelaw JDA. The Therapeutic Value of Lysergic Acid Diethylamide in Mental Illness. Journal of Mental Science. 1954;100(419):491-507.
- [57] Rinkel M. Discussion at Annual Meeting of the American Psychiatric Association in Detroit. Journal of Clinical and Experimental Psychopathology. 1951;12:42-3.
- [58] Isbell H, Fraser HF, Wikler A, Belleville RE. Tolerance to Diethylamide of Lysergic Acid (LSD-25). Federation Proceedings. 1955;14(1):354. cité par Osmond H. A Review of the Clinical Effects of Psychotomimetic Agents. Annals of the New York Academy of Sciences. 1957;68(3):418-34. p422
- [59] Delay J, Benda P. L'Expérience Lysergique. L.S.D.-25. A Propos de 75 Observations Cliniques. Encephale. 1958;47(4):309-344 concl.
- [60] Condrau G. Klinische Erfahrungen an Geistes Kranken mit lysergäure-diäthylamid. Ejnar Munksgaard Copenhagen. 1949;(24):9-32. cité par Deshon HJ, Rinkel M, Solomon HarryC. Mental Changes Experimentally Produced by LSD (d-Lysergic Acid Diethylamide Tartrate). Psychiatric Quarterly. 1952;26(1):33--53.

- [61] Arnold OH, Hofmann G, Leupold-Löwenthal H. Untersuchungen zum Schizophrenieproblem. IV. Mitteilung: Die Verteilung des C-14-Radioaktiven Lysergsäurediäthylamid (C-14-LSD-25) im Fierischen Organismus. [Investigations Into the Schizophrenia Problem. Part IV: The Distribution of C-14 Radioactive Lysergic Acid Diethylamide (C-14-LSD-25) in the Feverish Organism.]. Wiener Zeitschrift für Nervenhelkunde und Deren Grenzgebiete. 1958;15:15-27.
- [62] Deshon HJ, Rinkel M, Solomon Harry C. Mental Changes Experimentally Produced by LSD (d-Lysergic Acid Diethylamide Tartrate). Psychiatric Quarterly. 1952;26(1):33-53.
- [63] Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. Front Hum Neurosci. 2014;8:20.
- [64] Pidoux V. Expérimentation et clinique électroencéphalographiques entre physiologie, neurologie et psychiatrie (Suisse, 1935-1965). Revue d'histoire des sciences. 2010;63(2):439-72.
- [65] Bente D, Itil T, Schmid EE. Electroencephalographic Studies Concerning the Action of LSD 25. EEG and Clinical Neurophysiology. 1957;9(2):359.
- [66] Monroe RR, Heath RG. Effects of Lysergic Acid and Various Derivatives on Depth and Cortical Electrograms. Journal of Neuropsychiatry. 1961;3:75-82. cité par Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. Front Hum Neurosci. 2014;8:20.
- [67] Sokoloff L, Perlin S, Kornetsky C, Kety SS. The Effects of D-Lysergic Acid Diethylamide on Cerebral Circulation and Over-All Metabolism. Annals of the New York Academy of Sciences. 1957;66(3):468-77.
- [68] Woolley, D.W., Shaw, E. Some Neurophysiological Aspects of Serotonin. British Medical Journal. 1954;2(4880):122-6. et Gaddum JH, Hameed KA. Drugs Which Antagonize 5-Hydroxytryptamine. British Journal of Pharmacology. 1954;9(2):240-8. cité par Jacobs BL, Trulson ME. Mechanisms of Action of LSD. American Scientist Jul-Aug. 1979;67(4):396-404.
- [69] Jacobs BL, Trulson ME. Mechanisms of Action of LSD. American Scientist Jul-Aug. 1979;67(4):396-404.
- [70] Aghajanian GK, Foote WE, Sheard MH. Lysergic acid diethylamide: Sensitive neuronal units in the midbrain raphe. Science. 1968;161:706-08. cité par Jacobs BL, Trulson ME. Mechanisms of Action of LSD. American Scientist Jul-Aug. 1979;67(4):396-404.
- [71] Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. J Psychopharmacol. sept 2017;31(9):1091-120.
- [72] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 16 janv 2001;98(2):676-82.
- [73] Carhart-Harris R, Kaelen M, Nutt D. How do hallucinogens work on the brain? The Psychologist. 1 sept 2014;27:662-5.

- [74] Carhart-Harris RL. The entropic brain revisited. Neuropharmacology. nov 2018;142:167-78.
- [75] Carhart-Harris RL. How Do Psychedelics Work? Mood and Anxiety Disorders. 2019;32(1):16-21.
- [76] 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. cité par Demey J. Les effets indésirables somatiques et psychiatriques du LSD. Revue de la littérature de pharmacovigilance depuis 1990. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2020 [cité 26 mar 2022]. Disponible sur: http://thesesante.ups-tlse.fr/3142/
- [77] Creese I, Burt DR, Snyder SH. The Dopamine Receptor: Differential Binding of d-LSD and Related Agents to Agonist and Antagonist States. Life Sciences. 1975;17(11):1715-9.
- [78] Sandison R. The Clinical Uses of Lysergic Acid Diethylamide. In: Lysergic Acid Diethylamide and Mescaline in Experimental Psychiatry [Internet]. Cholden L. 1956 [cité 26 mar 2022]. p. 27-34. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/3754
- [79] Fadiman J. Psychedelic Research Revisited. Journal of Transpersonal Psychology. 2003;35(2):111-25.
- [80] Stoll WA. Lysergsäure-Diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. [Lysergic Acid Diethylamide, a Phantasticant of the Ergot Class.]. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. 1947;60:279-323. cité par Delay J, Pichot P, Lainé B, Perse J. Les Modifications de la Personnalité Produites par la Diéthylamide de l'Acide Lysergique (LSD 25). Etude par le Test de Rorschach. Annales Médico-Psychologiques. 1954;112(2):1-13.
- [81] Majić T, Schmidt T, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? Journal of psychopharmacology. 2015;29(3):241-53.
- [82] Novak S. LSD Before Leary: Sidney Cohen's Critique of 1950s Psychedelic Drug Research. History of science society. 1997;88(1):87-110.
- [83] Langs RJ, Barr HL. Lysergic acid diethylamide (LSD-25) and schizophrenic reactions. A comparative study. J Nerv Ment Dis. août 1968;147(2):163-72. cité par Valla JP. L'expérience hallucinogène. Masson. Paris: Masson; 1983.
- [84] Hollister LE. Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: a critical comparison. Ann N Y Acad Sci. 13 janv 1962;96:80-92.
- [85] Strassman, Rick J. Hallucinogenic Drugs in Psychiatric Research and Treatment: Perspectives and Prospects. Journal of Nervous Mental Diseases. 1995;183(3):127-38.
- [86] Muller F, Dolder PC, Schmidt A, Liechti ME, Borgwardt S. Altered Network Hub Connectivity After Acute LSD Administration. NeuroImage: Clinical. 2018;18:694-701.

- [87] Sandison R. Discussion Fourth Symposium: Comparison of Drug-Induced and Endogenous Psychoses in Man. In: Neuro-Psychopharmacology [Internet]. 1959 [cité 28 mar 2022]. p. 176-82. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/1682
- [88] Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. Psychopharmacology (Berl). mai 2017;234(9-10):1499-510.
- [89] Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). PLoS One. 31 août 2010;5(8):e12412.
- [90] Winkler P, Gorman I, Kocarova R. Use of LSD by Mental Health Professionals. In: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse [Internet]. Preedy VR. 2016 [cité 28 mar 2022]. p. 773-81. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/15036
- [91] Dubus Z. Auto-expérimentation [Internet]. 2021 [cité 28 mar 2022]. Disponible sur : http://dicopolhis.univ-lemans.fr/fr/dictionnaire/a/auto-experimentation.html
- [92] Condrau G. Klinische Erfahrungen an Geistes Kranken mit lysergäure-diäthylamid. Ejnar Munksgaard Copenhagen. 1949;(24):9-32. cité par Savage CharlesC. Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25). A Clinical-Psychological Study. American Journal of Psychiatry. 1952;108(12):896-900.
- [93] Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. J Psychopharmacol. déc 2016;30(12):1220-9.
- [94] Eisner BG, Cohen S. Psychotherapy with Lysergic Acid Diethylamide. 1958;127(6):528-39.
- [95] Frederking W. Intoxicant Drugs (Mescaline and Lysergic Acid Diethylamide) in Psychotherapy. Journal of Nervous and Mental Disease. 1955;121(3):262-6.
- [96] Hanscarl Leuner Vault [Internet]. Erowid. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : https://erowid.org/culture/characters/leuner hanscarl/leuner hanscarl.shtml
- [97] Dubus Z. Women's Historical Influence on « Set and Setting » [Internet]. Chacruna. 2020 [cité 08 avr 2022]. Disponible sur : https://chacruna.net/women-and-history-of-set-and-setting/
- [98] Gicquel T, Lepage S, Morel I. Histoire du LSD. De l'ergot de seigle à l'utilisation thérapeutique. La Presse Médicale. 2015;44(7-8):832.
- [99] Doblin R. Dr. Oscar Janiger's Pioneering LSD Research. Bulletin of the MAPS. 1999;9(1):7-21.
- [100] Mascher, E. Psycholytic Therapy: Statistics and Indications. In: Neuro-Psycho-Pharmacology [Internet]. Brill, H. 1967 [cité 28 mar 2022]. p. 441-4. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/11170
- [101] Benedetti G. Beispiel einer Strukturanalytischen und Pharmakodynamischen Untersuchung an einem Fall von Alkoholalluzinose, Charakterneurose und Psychoreaktiver Halluzinose. Zeitschrift für Psychotherapie und Medizinische Psychologie.

- 1951;5(1):177-92. cité par Sandison R, Whitelaw JDA. Further Studies in the Therapeutic Value of Lysergic Acid Diethylamide in Mental Illness. Journal of Mental Science. 1957;103(431):332-43.
- [102] Mangini M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research. J Psychoactive Drugs. déc 1998;30(4):381-418.
- [103] Smith C. A New Adjunct to the Treatment of Alcoholism: The Hallucinogenic Drugs. Quarterly Journal of Studies on Alcohol. 1958;19(3):406-17.
- [104] Maclean JR, Macdonald DC, Byrne UP, Hubbard AM. The Use of LSD-25 in the Treatment of Alcoholism and other Psychiatric Problems. Quarterly Journal of Studies on Alcohol. 1961;22(1):34-45.
- [105] Jensen S. A Treatment Program for Alcoholics in a Mental Hospital. Quarterly Journal of the Study on Alcohol. 1962;23(2):315-20.
- [106] Abuzzahab FS, Anderson BJ. A review of LSD treatment in alcoholism. Int Pharmacopsychiatry. 1971;6(4):223-35.
- [107] McCabe O, Lee H TE. The Use of LSD-Type Drugs in Psychotherapy: Progress and Promise. In: Changing Human Behaviour: Current Therapies and Future Directions [Internet]. McCabe, O. Lee. 1977 [cité 30 mar 2022]. p. 221-53. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/8331
- [108] Kast E. The analgesic action of lysergic acid compared with dihydromorphinone and meperidine. Bull Drug Addict Narc 1963;27:3517-29 cité par Dubus Z. LSD et soins palliatifs dans les années 1960, un rendez-vous manqué? Médecine Palliative. 1 nov 2021;20(6):312-21.
- [109] Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Wolf S, Goodman LE. Psychedelic Therapy (Utilizing LSD) with Cancer Patients. Journal of Psychedelic Drugs. 1970;3(1):63-75.
- [110] Richards W, Grof S, Goodman L, Kurland AA. LSD-Assisted Psychotherapy and the Human Encounter with Death. Journal of Transpersonal Psychology. 1972;4(2):121-50.
- [111] Snelders S, Kaplan C. LSD Therapy in Dutch Psychiatry: Changing Socio-Political Settings and Medical Sets. Medical History. avr 2002;46(2):221-40.
- [112] Dubus Z. Utiliser les psychédéliques pour « guérir » des adolescents homosexuels ? Essai de thérapie de conversion, France, 1960. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 juin 2020;178(6):650-6.
- [113] Aaronson.B. Psychedelics: The Uses and Implications of Hallucinogenic Drugs [Internet]. 1970 [cité 8 mai 2022]. Traduction de l'auteur. Disponible sur : http://archive.org/details/bernard-aaronson-psychedelics-the-uses-and-implications-of-hallucinogenic-drugs
- [114] Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: metaanalysis of randomized controlled trials. J Psychopharmacol. juill 2012;26(7):994-1002.
- [115] Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D. Therapeutic Effects of Classic Serotonergic Psychedelics: A Systematic Review of Modern-Era Clinical Studies. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2021;143(2):101-18.

- [116] Hartogsohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting. Drug Science, Policy and Law. 1 janv 2017;3:1-17.
- [117] Eisner BG. Set, Setting, and Matrix. Journal of Psychoactive Drugs. 1997;29(2):213-6.
- [118] McLennan G. The psychedelic pioneers [Internet]. Anand Ramayya; 2006. Disponible sur: https://www.cultureunplugged.com/documentary/watch-online/play/50658/The-Psychedelic-Pioneers
- [119] Metzner R, Leary T. Sur la Programmation des Expériences Psychédéliques. In : Essai sur l'Expérience Hallucinogène [Internet]. Guimard J-P. Paris, France : Pierre Belfond; 1969 [cité 26 avr 2022]. p. 269-84. (Mandala). Disponible sur : https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/17791
- [120] Cohen S. Lysergic Acid Diethylamide: Side Effects and Complications. Journal of Nervous and Mental Disease. 1960;130(1):30-40.
- [121] Sherwood JN, Stolaroff MyronJ. The Psychedelic Experience A New Concept in Psychotherapy. Journal of Neuropsychiatry. 1962;(4):69-80.
- [122] Cohen S, Ditman KeithS. Prolonged Adverse Reactions to Lysergic Acid Diethylamide. Archives of General Psychiatry. 1963;8(5):475-80.
- [123] Richards WA, Rhead JC, Di Leo FB, Yensen R, Kurland AA. The Peak Experience Variable in DPT-Assisted Psychotherapy with Cancer Patients. Journal of Psychedelic Drugs. 1977;9(1):1-10.
- [124] Frigerio M. Psychothérapie assistée par des substances Substanz unterstützte psychotherapie [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. SÄPT (Schweizerische Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie). Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=Ft7-V2jKHa0
- [125] McGlothlin WH, Arnold DO. LSD Revisited: A Ten-Year Follow-up of Medical LSD Use. Archives of General Psychiatry. 1971;24(1):35-49.
- [126] Bonny HL, Pahnke WN. The Use of Music in Psychedelic (LSD) Psychotherapy. Journal of Music Therapy. 1972;9(2):64-87.
- [127] Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. Psychopharmacology (Berl). févr 2018;235(2):505-19.
- [128] Dubus Z. Marginalisation, stigmatisation et abandon du LSD en médecine. Histoire, médecine et santé. 5 nov 2020;(15):87-105.
- [129] Eisner BG. Psychedelics and People as Adjuncts to Psychotherapy. 68 1967;2(1):52-8.
- [130] Maalste N, Ossebaard H. The Bastiaans Method of Drug-Assisted Therapy. Bulletin of the MAPS. 1999;9(2):3-9.
- [131] Griggs E. Allen, Ward Michael. LSD toxicity: A suspected cause of death. Journal of Nervous Mental Disease. 1977;75:172-73 cité par Grinspoon L, Bakalar JB. Psychedelic drugs reconsidered. New York, Etats-Unis d'Amérique: Basic Books; 1979. xiv+343.

- [132] Gable RS. Comparison of Acute Lethal Toxicity of Commonly Abused Psychoactive Substances. Addiction. 2004;99(6):686-96.
- [133] Fysh RR, Oon MC, Robinson KN, Smith RN, White PC, Whitehouse MJ. A fatal poisoning with LSD. Forensic Sci. Int. 1985;28(2):109-113 cité par Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? Forensic Sci Int. mars 2018;284:141-5.
- [134] Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? Forensic Sci Int. mars 2018;284:141-5.
- [135] Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. Addiction 2004;99(6):686–696. cité par Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. J Psychopharmacol. déc 2016;30(12):1220-9.
- [136] Strassman RJ. Human Hallucinogenic Drug Research: Regulatory, Clinical and Scientific Issues. NIDA Research Monograph. 1994;(146):92-123.
- [137] Smart R, Bateman K. Unfavorable reactions of LSD: a review and analysis of the available case reports. Canadian Medical Association Journal. 1967;97:1214-21.
- [138] Malleson N. Acute Adverse Reactions to LSD in Clinical and Experimental Use in the United Kingdom. British Journal of Psychiatry. 1971;118(543):229-30.
- [139] Demey J. Les effets indésirables somatiques et psychiatriques du LSD. Revue de la littérature de pharmacovigilance depuis 1990 [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2020 [cité 02 mai 2022]. Disponible sur : http://thesesante.upstlse.fr/3142/
- [140] Rothlin E, Cerletti A, Konzett H, Schalch WR, Taeschler M. Central vegetative LSD effects. Experientia. 15 avr 1956;12(4):154-5.
- [141] Olbrich S, Preller KH, Vollenweider FX. LSD and Ketanserin and Their Impact on the Human Autonomic Nervous System. Psychophysiology. 2021;58(6):e1-11.
- [142] Cohen S. A classification of LSD complications. Psychosomatics. 1966;7(3):182-6.
- [143] Barter J, Reite M. Crime and LSD: The insanity plea. Amer J Psychiat. 1969;126:531-7.
- [144] Lerner AG, Rudinski D, Bor O, Goodman C. Flashbacks and HPPD: A Clinical-oriented Concise Review. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2014;51(4):296-301.
- [145] Abraham HD. Visual Phenomenology of the LSD Flashback. Archives of General Psychiatry. 1983;40(8):884-9.
- [146] Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. In: Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs [Internet]. Halberstadt AL etal (eds.); 2018 [cité 4 mai 2022]. p. 333-60. Disponible sur: https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/13932
- [147] Wießner I, Falchi M, Palhano-Fontes F, Feilding A, Ribeiro S, Tófoli LF. LSD, madness and healing: Mystical experiences as possible link between psychosis model and therapy model. Psychological Medicine. 13 juill 2021;1-15.

- [148] Inserra A, Gregorio DD, Gobbi G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. Nader M, éditeur. Pharmacol Rev. 1 janv 2021;73(1):202-77.
- [149] Cohen MM, Marinello MJ, Back N. Chromosomal Damage in Human Leukocytes Induced by Lysergic Acid Diethylamide. Science. 1967;155(3768):1417-9.
- [150] Johnson MW. Human Hallucinogen Research : Guidelines for Safety. Journal of Psychopharmacology. 2008;22(6):603-20.
- [151] Cohen S, Ditman KeithS. Complications Associated with Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25). Journal of the American Medical Association. 1962;181(2):161-2.
- [152] Savage C, McCabe OL, Kurland A, et al. LSD-assisted psychotherapy in the treatment of severe chronic neurosis. Journal of Altered States of Consciousness. 1973;1(1):31-47 cité par Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. J Psychopharmacol. déc 2016;30(12):1220-9.
- [153] Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. Psychopharmacology (Berl). août 2006;187(3):268-83; discussion 284-292.
- [154] Tooley, Pratt. Letter to the editor. Behavioral Science. 1964;9(3):254-56 cité par Doblin R. Pahnke's « Good Friday Experiment »: A Long-Term Follow-Up and Methodological Critique. Journal of Transpersonal Psychology. 1991;23(1):1-28.
- [155] Etienne Klein "E.Klein, le principe d'indétermination d'Heisenberg". [Internet]. 13 mai 2014 [cité 12 mai 2022]. Présentation Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=7s5uYqfRCn4
- [156] Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. Neuropsychopharmacology. oct 2017;42(11):2105-13.
- [157] Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. Cell. 2 avr 2020;181(1):24-8.
- [158] Dubus Z, Leger P. Anaïs Nin and the Vocabulary of the Psychedelic Experience [Internet]. Chacruna. 2021 [cité 17 mai 2022]. Disponible sur : https://chacruna.net/anais-nin-and-the-vocabulary-of-the-psychedelic-experience/
- [159] Johnson MW. Consciousness, Religion, and Gurus: Pitfalls of Psychedelic Medicine. ACS Pharmacol Transl Sci. 9 avr 2021;4(2):578-81.
- [160] Krebs TS, Johansen PØ. Over 30 million psychedelic users in the United States. F1000Research. 2013;2:98.

6 Annexes

Annexe 1: Notice Delysid [1]

Delysid (LSD 25)

Tartrate de diéthylamide de l'acide lysergique

Dragées à 25 µg.

Ampoules à 1 cc = 100 µg par voie orale.

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

Propriétés

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

Mode d'emploi

Pour la prise par voie orale, diluer le contenu de l'ampoule de Delysid dans de l'eau distillée à 1 % d'acide tartrique ou dans de l'eau plate sans chlore. La solution en ampoule provoque une résorption sensiblement plus rapide et plus sûre que les dragées.

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

Indications, posologie

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

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

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

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

Précautions d'emploi

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

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

Antidote

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

Littérature à disposition sur demande.

SANDOZ A. G. BASEL (Suisse)

Annexe 2 : Notice du SPOFA [90]

LYSERGAMID SPOFA

Injectable lysergamid solution (N, N-diethyl-D-lysergamide) titrate 0.1 mg in 1 ampule of 1 ml. Hallucinogen.

Indications

Lysergic acid diethylamide causes a short term passing mental alteration of a psychotic character, which can be intentionally used therapeutically or diagnostically:

In the context of systematic psychotherapy of some neuroses and psychoses (e.g. neuroses expressed as a component of anxiety or phobia, obsessions; characterological neuroses, alcoholism, and sexual deviance) as an adjuvant to accelerate and intensify the psychotherapeutic process.

Counter indications

Severe illness of the liver, kidneys, or cardiovascular system, suicidal tendencies. The substance is counter indicated in women in the first days of menstruation and in the first trimester of pregnancy. Pregnancy should not take place within one month of last use of Lysergamid. Increased attention - according to present findings - should be given during the treatment of depressions, hysterias, and aggressive psychopathologies.

Dosing:

An active dose of Lysergamid Spofa is in the range of 0.0005-0.004 mg/kg (i.e. from 0.5 to 4 gamma per kilogram of body weight). Route of administration has an observable influence only on the onset of the substance's effects, which is one hour when taken orally, approximately 30 minutes when injected intramuscularly. The effects of Lysergamid spontaneously dissipates after 6-8 hours after administration, if needed it can be weakened or completed suppressed with the use of Chlorpromazine. The dosing of Lysergamid is based on the character of the illness, goal and methodological requirements of the elected therapeutic intervention. More detailed information and directions are presented in the professional literature (e.g.: M. Hausner, V. Dolzaf: Practical experiences with hallucinogens in psychotherapy, Czech Psychiatry, 59, 328, 1963).

Warnings:

Distribution of Lysergamid Spofa is accompanied by untypical directions!

- Access to a treatment of diagnostic administration of Lysergamid is limited only to professional in the medical system of the health authorities, and only if the following conditions are met:
- a) A doctor, intending to administer Lysergamid, is sufficiently educated in the work with experimental psychic alterations and is completely familiar with the pharmacodynamic effects of lysergic acid diethylamide.
 - b) The safety of the person given Lysergamid is guaranteed, and professional oversight is continually provided throughout the duration of the effects of the pharma.

Lysergamid Spofa is dispensed in a pharmacy to those designated if:

- a) The requester (prescription) must indicate that the distribution has been approved by the Ministry of Health's main expert for the profession of psychiatry (Ministry of Health, Tr. Wilhelm Piec, Prague 10-Vinohrady), to whom the request form must been given or mailed for approval.
- b) With this completed request form will the pharmacy dispense the substance only in the hands of a doctor (or approved health worker) or the doctor can send the package via registered mail. The identified doctor is required to record all instances of Lysergamid use and secure it at their worksite from unapproved individuals.
- 2. Scientific research institutions of theoretical focus (e.g. pharmacological institute, biological, etc), where Lysergamid is used for only experimental use on animals etc., can request Lysergeramid directly from the producer user a writer order form signed by the director of the institute. Record of Lysergamid's use is filed in work protocols and the securing of the substance from unapproved individuals is the personal responsibility of the supervisor of the worker in the department, where Lysergamid is being used.

Packaging:

Ampule of 1 ml per 0.1 mg: 10 ampules (64, Kcs).

Note: Subject to established laws for opiates

Annexe 3 : Études sélectionnés dans la méta-analyse de TS Krebs et P Johansen [114]

Table 1.	Included	randomized	controlled	trials	of	LSD	tor	alcoholism.	
-				_					

	LSD (n)	Control (n)	Blinding of patients, staff, outcome assessors	Participant characteristics ^a	Age (years)	Alcohol misuse outcome, criteria for improvement (months follow-up)		Location (Funding)
Smart et al., 1966	800 mcg (10)	60 mg ephedrine sulfate (10) or no drug (10)	Double-blind, independent assessors	Male and female alcoholics, 'all had a long history of excessive and uncontrolled drinking'	Median 38.5, range 26~59	Drinking History Questionnaire, % change in time abstinent, continuous (6 mo)	100%	ARF, Toronto, Canada (NR)
Hollister et al., 1969	600 mcg (36)	60 mg d-amphetamine (36)	Double-blind, independent assessors	Male veterans, 'acute alcoholic episode' within 2 weeks of admission, 'all were problem drinkers'	Median 45, range 31-51	Drinking Behaviour Interview, score ≤ 10, 'Abstinent' or 'Social' drinking (2, 6 mo) ^b	81% LSD; 64% control	VA Hospital, Palo Alto, CA, USA (NIMH)
udwig et al., 1969	3 mcg/kg, ~210 mcg (132)	No drug, sit alone and write for 3 hr (44)	Double-blind until LSD session, independent assessors	Male alcoholics, up to four previous admissions for treatment of alcoholism	Range 21-55	Abstinence (1, 3 mo); Behavior Rating Scale, change score ≥ 5, 'Much improved' (6, 12 mo) ^a	100%	MSH, Madison, WI, USA (NIMH)
Bowen et al., 1970	500 mcg (22)	25 mcg LSD (22)	Double-blind, not stated if assessors independent	Male veterans, voluntarily applied for treatment of alcoholism	Median 44.5	Adjustment Scale, score ≥ 6, 'Good adjustment' (12 mo)	100%	VA Hospital, Topeka, KS, USA (NR)
Pahnke et al., 1970	450 mcg (73)	50 mcg LSD (44)	Double-blind, independent assessors	Male alcoholics, voluntarily applied for treatment of alcoholism	NR	Drinking Behaviour Scale, score ≥ 8, 'Minimal departure from total abstinence' (6, 12 mo)	88% LSD; 91% control	MPRC, Baltimore, MD, USA (NIMH)
Fomsovic & Edwards, 197	500 mcg 0 (52)	Treatment as usual (45)	Double-blind until LSD session, self- report assessment ^c	average 12 years of	Mean 43	Drinking Adjustment Scale, no more than 1 drinking episode in follow-up period, 'Much improved' (3, 6, 12 mo) ^b	92% LSD; 73% control	VA Hospital, Sheridan, WY, USA (VA)

ARF: Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation; MPRC: Maryland Psychiatric Research Center; MSH: Mendota State Hospital; NIMH: National Institute of Mental Health; NR: not reported; VA: Veterans Administration.

^{*}All participants were recruited after admission to alcoholism treatment programs.

^bProvided data on abstinence from alcohol.

Assessment also included interview of close relative.

Annexe 4 : Études sur les troubles de l'humeur publiées entre 1949 et 1973 [93]

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

Table 1: Summary of studies included in the systematic review. * indicates overlapping populations in the studies of Sandison 1954 and 1957

Annexe 5 : Caractéristique du HPPD dans le DSM-V [139]

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.

Annexe 6 : Facteurs déclenchants des troubles persistants des perceptions dûs aux hallucinogènes [146]



AUTEUR: BRONNER Achille

TITRE : Avancées scientifiques et thérapeutiques permises par la découverte du LSD-25

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur BIREBENT Jordan

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE: Faculté de médecine de Toulouse, le 1er juillet 2022

Résumé en français :

La découverte des effets du LSD-25 dans les années quarante fut à l'origine d'une dynamique de recherche croissante, mondialisée et prometteuse. Moins d'un quart de siècle plus tard, celle-ci s'interrompait précipitamment face à des difficultés extérieures mais également inhérentes à l'utilisation de cette molécule. Si les recherches psychédéliques reprennent activement au XXI^e siècle, le LSD-25 y a perdu sa place centrale.

Les effets provoqués par cette molécule résident dans les puissantes modifications psychiques qu'elle induit à faible dose. Elle fut utilisée pour comprendre les mécanismes de la conscience et permet à l'heure actuelle de modéliser certains mécanismes cérébraux qui semblent centraux dans notre fonctionnement cognitif. De plus, l'expérience lysergique fut employée pour modéliser la psychose au XX° siècle et mieux comprendre les patients souffrant de schizophrénie.

Son utilisation thérapeutique s'est progressivement développée dans le traitement de pathologies psychiatriques au premier rang desquelles les troubles "névrotiques" ou les addictions, notamment à l'alcool. Son utilisation permis également de mettre au jour l'importance centrale des variables extra-pharmacologiques dans le processus thérapeutique, s'attachant à affiner les dispositions dans lesquelles le patient recevra la thérapeutique et le dispositif qui encadre son administration. Si le LSD-25 est une molécule peu toxique, les progrès dans l'évaluation des effets indésirables mettent au jour certaines précautions et appellent à la poursuite des investigations, notamment en ce qui concerne les troubles persistants des perceptions dû aux hallucinogènes.

Dans la recherche, l'utilisation du LSD-25 est venue percuter la mise en place des protocoles et le rôle d'un médicament. Les puissants effets de cette substance sont également venu ouvrir des perspectives non médicales qui ont desservi son utilisation thérapeutique, l'écartant d'une dynamique sociale occidentale qui n'a pas pu faire de place aux bouleversements que le LSD-25 impliquait.

Titre et résumé en anglais : Scientific and therapeutic advances enabled by the discovery of LSD-25

In the forties, the discovery of LSD-25 effects was at the origin of a growing, globalized and promising research dynamic. Less than a quarter of a century later, it was interrupted precipitously in the face of external but also inherent difficulties in the use of this molecule. If psychedelic research is actively resumed in the twenty-first century, the LSD-25 has lost its central place.

The effects caused by this molecule are found in the strong psychic changes it induces at low dose. It was used to understand the mechanisms of consciousness and currently allows to model some brain mechanisms that seem central in our cognitive functioning. In addition, the experiment was used to model psychosis in the 20th century and to better understand patients with schizophrenia.

Its therapeutic use has gradually developed in the treatment of psychiatric diseases primarily "neurotic" disorders or addictions, especially to alcohol. Its use also revealed the central importance of extra-pharmacological variables in the therapeutic process, working to refine the set in which the patient will receive the therapy and the setting that frames its administration. If the LSD-25 is a low-toxicity molecule, progress in the evaluation of adverse reactions reveals certain precautions and calls for further investigations, particularly with regard to the hallucinogen persisting perception disorder.

In the research, the use of LSD-25 ended up colliding with the implementation of protocols and the role of a medicine. The powerful effects of this substance have also opened up non-medical perspectives that went against its therapeutic use, moving away from a western social dynamic that could not give way to the upheavals that the LSD-25 involved.

Mots-Clés : Diéthylamide d'acide lysergique ; LSD-25 ; Histoire de la médecine ; Thérapeutique ; Scientifique ; Disposition et dispositif.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE