

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2057

THESE D'EXERCICE/MEMOIRE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Et

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Interne en Pharmacie
Présentée et soutenue publiquement
par

Romain HACQUET

INFLUENCE DU « SET AND SETTING » DANS LES EFFETS DES PSYCHÉDÉLIQUES

Le 11 juillet 2024

Directeurs de thèse : Anne ROUSSIN et Bruno GUIARD

JURY

Président : Élisabeth BOUTET
1er assesseur : Émilie JOUANJUS
2ème assesseur : Loïc PIERRE
3ème assesseur : Nicolas FABRE
4ème assesseur : Anne ROUSSIN
5ème assesseur : Bruno GUIARD

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A. Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOTT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Anne, merci pour votre accompagnement tout au long de mon cursus universitaire, jusqu'à ma soutenance de thèse.

Bruno, merci pour ton soutien et pour ton encadrement.

Mme Boutet, Mr Fabre, Émilie, Loïc, merci de votre présence et d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci Alexandre, pour ta disponibilité, pour l'entretien, et pour ta sympathie.

Merci Rocío pour ton aide précieuse et pour le quotidien

Merci à ma famille et mes amis pour leur soutien et leur amour

Table des matières

I) Généralités psychédéliques.....	9
A) Définitions	9
B) Origines et histoire des usages	10
1) Psilocybine	11
2) Mescaline.....	12
3) LSD	13
4) Ayahuasca et DMT	14
C) Types d'usages	16
1) Usages festifs	16
2) Usages chamaniques	17
3) Usages thérapeutiques	19
4) Usages spirituels et religieux	20
II) Phénoménologie.....	23
III) Pharmacologie des psychédéliques	29
A) Pharmacocinétique et pharmacodynamie	29
B) Mécanismes d'action	33
1) Niveau cérébral.....	33
2) Niveau moléculaire	34
3) Niveau neuronal	34
C) Intérêts thérapeutiques	36
D) Effets Indésirables.....	38
1) Effets indésirables somatiques aigus	38
2) Effets indésirables somatiques subaigus ou chroniques	38
3) Effets indésirables psychologiques aigus	39
4) Effets indésirables psychologiques subaigus ou chroniques	39
IV) Set & Setting.....	40
A) Définition et Histoire.....	40
B) Cérémonie d'ayahuasca, extraits d'étude ethnographique	42
1) Set : Dispositions individuelles.....	43
2) Setting : dispositions contextuelles	46
C) Exemple de psychothérapie assistée par psychédéliques (PAP), entretien avec le psychiatre Alexandre Alt	49
V) Effets du Set & Setting	55
A) Set & Setting et phénoménologie.....	55
B) Set & Setting pour une réduction des risques	57
C) Set & Setting pour une maximisation des bénéfices	58
D) Optimisation du Set & Setting	60
VI) Conclusion	61

« Je présume que vous avez eu la précaution de bien choisir votre moment pour cette aventureuse expédition. Toute débauche parfaite a besoin d'un parfait loisir. Vous savez d'ailleurs que le haschisch crée l'exagération non seulement de l'individu, mais aussi de la circonstance et du milieu ; vous n'avez pas de devoirs à accomplir exigeant de la ponctualité, de l'exactitude ; point de chagrins de famille ; point de douleurs d'amour. Il faut y prendre garde. Ce chagrin, cette inquiétude, ce souvenir d'un devoir qui réclame votre volonté et votre attention à une minute déterminée, viendraient sonner comme un glas à travers votre ivresse et empoisonneraient votre plaisir. L'inquiétude deviendrait angoisse ; le chagrin, torture. Si, toutes ces conditions préalables observées, le temps est beau, si vous êtes situé dans un milieu favorable, comme un paysage pittoresque ou un appartement poétiquement décoré, si de plus vous pouvez espérer un peu de musique, alors tout est pour le mieux. »

Charles Baudelaire, *Les Paradis Artificiels*, Le théâtre de Séraphin, 1860

I) Généralités psychédéliques

A) Définitions

Le terme « psychédélique » est relativement récent. Sa création remonte à 1956, au cours d'un échange épistolaire entre le romancier Aldous Huxley et le psychiatre Humphry Osmond. L'utilisation du mot « psychotomimétique », c'est-à-dire qui mime la psychose, caractérisant des substances comme la mescaline, ne convenait pas à Osmond qui prévoyait que ces substances avaient « un grand rôle à jouer en psychiatrie ». D'autres termes comme "psychodysleptique", "hallucinogène" ou "phantastica" couvraient un aspect psychopathologique, troublant l'esprit ou le jugement. Il échangea plusieurs idées à Huxley, comme psychoplastic ou euleutheropsychics. Phanerothyme sorti de la plume d'Huxley. *Phanero* signifiant rendre visible, manifester et thyme de *thumos*, équivalent au latin *animus*, signifiant l'âme.

*To make this trivial world sublime,
Take half a gramme of phanerothyme*
Aldous Huxley, 30 mars 1956.

Le psychiatre lui répondit quelques jours plus tard et proposa le mot qui restera gravé.

*To fathom Hell or go angelic
Just take a pinch of PSYCHEDELIC.*
Humphry Osmond, début avril 1956.

Ce mot dérive des racines grecques "psyché" signifiant l'âme, souffle de vie ou l'esprit, et "dêlos" signifiant visible, clair, évident, manifeste. Ainsi, d'après ce néologisme, les substances psychédéliques permettraient à l'esprit de se manifester, de rendre l'âme visible.

Les mots par leur définition permettent de partager une idée commune, de caractériser et de contenir un concept. Comme nous le verrons par la suite, les usages des psychédéliques sont variés, les effets et les mots pour les définir tout autant. Que ces substances, de sacrées à stupéfiants, soient définies comme étant la corde des

morts, la chair des Dieux, ou des simulateurs de folie, relève de représentations propres à chaque culture et époque. Si d'autres auteurs utilisent les termes enthéogènes, hallucinogènes sérotoninergiques ou psychodysléptiques, nous utiliserons le terme le plus commun à savoir celui de psychédélique. Pour ces substances ayant notamment comme caractéristique d'augmenter la suggestibilité, l'importance du mot est cruciale. Le mot influence les représentations, tandis que la perception d'une substance peut influencer ses usages et ses effets. L'étude de l'influence des facteurs non pharmacologiques sur les effets des psychotropes est justement l'enjeu de ce travail.

Les psychédéliques constituent une classe de substances psychotropes dont la définition exacte reste débattue. La classification des psychédéliques repose principalement sur des critères phénoménologiques et pharmacologiques notamment par leur affinité pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}. Les quatre substances reconnues comme étant des psychédéliques classiques sont le LSD (acide lysergique diéthylamide), la mescaline, la psilocybine et la DMT (diméthyltryptamine). D'autres substances d'origine naturelle, ayant des effets et une pharmacologie proche, comme la bufoténine (5-hydroxy- diméthyltryptamine) et la 5-MeO-DMT (5-méthoxy-diméthyltryptamine), sont parfois considérées comme des psychédéliques. De nombreuses substances synthétiques de la famille chimique des tryptamines, suscitent des interrogations quant à leur classification. C'est le cas, par exemple, de la DiPT (diisopropyltryptamine), de la 5-MeO-DiPT (5-méthoxy-diisopropyltryptamine) ou de la 5-MeO-MiPT (5-méthoxy-N,N-méthylisopropyltryptamine) ainsi qu'une quarantaine d'autres tryptamines synthétisées, expérimentées et décrites par Ann et Alexander Shulgin dans leur ouvrage *TiHKAL* (Shulgin & Shulgin, 1997). De plus, d'autres composés, tels que la kétamine, la MDMA les dérivés synthétiques de la mescaline (proscaline, escaline, thiomescaline), la famille des 2C-X, et les NBOMes, posent également des questions sur leur nature psychédélique. Pour ce travail, nous considérons les psychédéliques comme étant les quatre psychédéliques classiques et nous évoquons par moment la 5-MeO-DMT et la 5-HO-DMT.

B) Origines et histoire des usages

1) Psilocybine

La psilocybine, ou 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine, est un alcaloïde présent dans plus de 200 espèces de champignons. Les champignons du genre *Psilocybe* sont parmi les plus connus mais d'autres genres comme *Gymnopilus*, *Inocybe* ou *Panaeolus* contiennent également de la psilocybine (Meyer & Slot, 2023). La psilocybine est une prodrogue, métabolisée en psilocine (4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine), principe actif qui est responsable des effets psychotropes (Van Court et al., 2022).

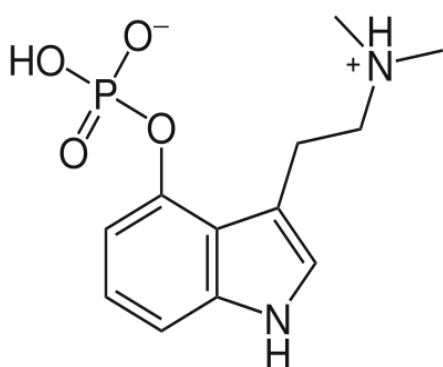


Figure 1: Psilocybine (4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine)

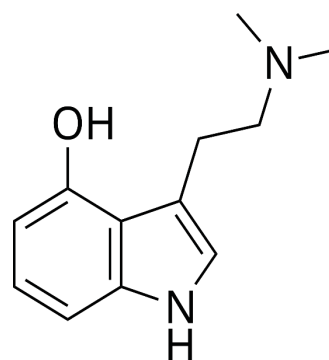


Figure 2: Psilocine (4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine)

Certaines traces archéologiques suggèrent des cultes autour de champignons contenant de la psilocybine. C'est le cas des « pierres champignons » retrouvées au Guatemala, datant de d'environ 3000 ans (de Borhegyi, 1961). Les codex aztèques Vindobonesis et Magliabechiano, datant du 16^e siècle, illustrent des usages rituels de champignons dans la culture aztèque (Ott, 1996). Après la conquête espagnole de l'empire Aztèque, des missionnaires ont décrit les usages du *Teonanacatl*, le « champignon divin » en langue nahuatl. Les descriptions de l'époque soulignent les effets provoqués par ces champignons dans la population autochtone et le caractère diabolique des visions qu'ils induisaient (Heim & Wasson, 1958). En 1939, Richard Evans Schultes mène des recherches sur le culte voué à ce champignon et découvre que la consommation du champignon *Teonanacatl* perdure au sein de la communauté mazatèque, dans le village de Huautla de Jiménez, dans la région de Oaxaca au Mexique (Schultes, 1939). En 1955, le couple d'ethnomycologues Robert Gordon et Valentina Pavlovna Wasson se rend dans ce village et rencontre la sage Maria Sabina.

Ils consomment le champignon et le popularisent à travers des articles dans des journaux américains et des livres. Des échantillons sont envoyés au mycologue Roger Heim, du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, qui parvient à cultiver ce champignon, le *Psilocybe mexicana*. En 1958, Albert Hofmann, synthétise la psilocybine et le laboratoire Sandoz la commercialise sous forme de comprimés sous le nom d'Indocybin® pour la recherche préclinique et clinique (Nichols, 2020).

2) Mescaline

La mescaline, ou 3,4,5-triméthoxyphénéthylamine, est un alcaloïde présent dans plusieurs espèces de cactus d'Amérique. Elle se trouve notamment dans le peyotl (*Lophophora williamsii*) qui pousse dans certaines régions du Mexique et du sud des États-Unis. D'autres cactus originaires des Andes, tels le San Pedro (*Echinopsis pachanoi*) et la torche péruvienne (*Echinopsis peruviana*), contiennent également de la mescaline.

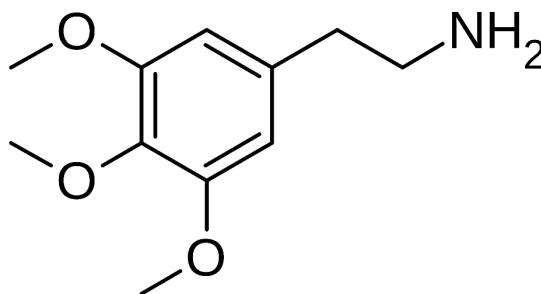


Figure 3: Mescaline, (3,4,5-triméthoxyphénéthylamine)

Des traces archéologiques suggèrent que l'usage du peyotl remonte à plus de 5700 ans (El-Seedi et al., 2005) tandis que l'utilisation du cactus *Echinopsis peruviana* pourraient remonter à plus de 6200 ans. (Cassels & Sáez-Briones, 2018). L'usage de peyotl était répandu dans la culture aztèque et les premières descriptions proviennent des chroniqueurs de la colonisation des Amériques. En 1620, un édit colonial interdit son usage parmi les populations mexicaines. Malgré cette interdiction les pratiques ont perduré. La mescaline a été isolée au 19^e siècle et synthétisée au début du 20^e siècle. Dans les années 1920, le pharmacien Alexandre Rouhier a étudié et

commercialisé le peyotl, proposant diverses indications comme le traitement de l'alcoolisme ou de l'opiomanie, et comme stimulant du système nerveux (Dubus et al., 2023; Lestranger, 2022).

3) LSD

Le LSD, ou acide lysergique diéthylamide, est un composé semi-synthétique dérivé de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). L'ergot de seigle, un champignon parasite du seigle, contient plusieurs alcaloïdes, dont l'acide lysergique, utilisé pour synthétiser le LSD. Au Moyen Âge, la consommation de seigle contaminé par l'ergot a causé des épidémies connues sous le nom d'ergotisme ou feu de Saint-Antoine. Un composé proche du LSD, le LSA (acide lysergique amide), se trouve dans les graines de certaines plantes telles que l'ololiuqui (*Turbina corymbosa*), l'hawaïan baby woodrose (*Argyreia nervosa*), et la morning glory (*Ipomoea violacea*).

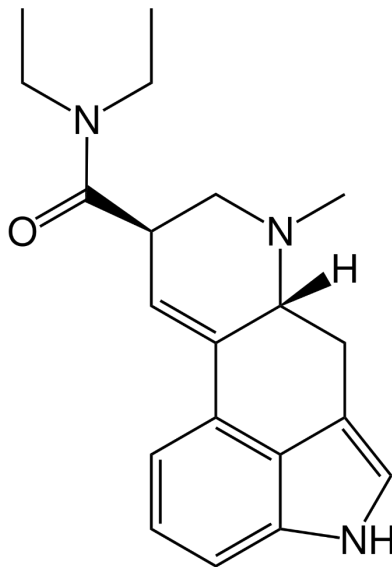


Figure 4: LSD (acide lysergique diéthylamide)

En travaillant pour la firme Sandoz sur les propriétés antihémorragiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle, le chimiste suisse Albert Hofmann a synthétisé le LSD en 1938. Cinq ans plus tard, il a découvert accidentellement les propriétés psychotropes de cette nouvelle substance. Après quelques tests menés sur des animaux, le laboratoire Sandoz a distribué le LSD sous le nom de Delysid®. Ce

médicament était envoyé à des médecins et scientifiques du monde entier avec deux indications : le traitement de la névrose et l'induction de psychoses expérimentales (Dubus, 2023; Hofmann, 2003).

Dans les années 50 et 60, il est estimé que plus de 40 000 patients ont été traités avec du LSD, et plus de 1000 articles scientifiques ont été publiés à son sujet (Grinspoon, 1981). Cette notoriété a dépassé le cadre clinique et les usages se sont répandus dans la population. En 1966, le LSD a été classé comme stupéfiant en France (Dubus, 2021). En 1971, la convention internationale de l'ONU a classé le LSD et d'autres substances psychédéliques dans le tableau 1 des substances psychotropes, en les considérant comme ayant un potentiel d'abus élevé, un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique. Les recherches et les usages cliniques ont alors progressivement cessé (George et al., 2022).

4) Ayahuasca et DMT

L'ayahuasca est une boisson d'origine amazonienne, composée de plusieurs plantes. Ce breuvage contient une plante avec de la DMT (N,N-diméthyltryptamine), un alcaloïde retrouvé dans plusieurs plantes amazoniennes, notamment *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana* et *Mimosa tenuiflora* (anciennement *Mimosa hostilis*) ; ainsi que la liane la *Banisteriopsis caapi* qui contient des substances β -carbolines : harmine, harmaline et tétrahydroharmine (McKenna et al., 1984). Ces β -carbolines agissent comme inhibiteur des monoamines oxydases (MAO), plus précisément avec une fonction IMAO-A réversible, ce qui limite la dégradation de la DMT par la monoamine oxydase A (MAO-A) et permet son absorption par voie orale (Kaasik et al., 2021; Riba et al., 2001).

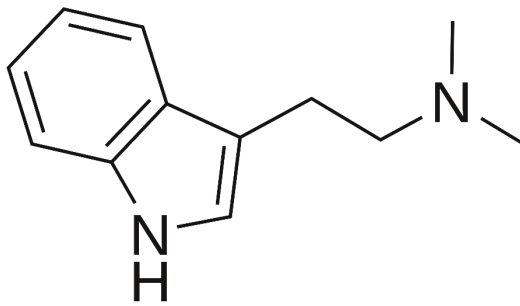


Figure 5: DMT (N,N-diméthyltryptamine)

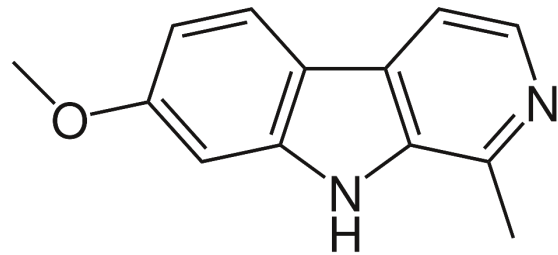


Figure 6 : Harmine (7-méthoxy-1-méthyl-β-carboline)

Certaines traces archéologiques suggèrent un usage ancien de l'ayahuasca. Un sac datant de 1000 ans a été retrouvé dans une grotte au Chili contenant des traces de plusieurs alcaloïdes dont la DMT et l'harmine. Les auteurs suggèrent une probable connaissance de la synergie entre la DMT et les β-carbolines dès cette époque (Miller et al., 2019). La première trace écrite de l'ayahuasca date de 1553 par Ines Muñoz, qui décrit une liane provoquant des hallucinations (Giove, 2022). Cette « corde des morts » correspond au mot quechua *ayahuasca*, où « *huasca* » signifie la corde et « *aya* » le cadavre, le mort (Baud, 2017). Au 17^e et 18^e siècle, des missionnaires jésuites ont décrit les effets diaboliques de cette étrange potion divinatoire (Labate & Jungaberle, 2011). En 1851, le naturaliste Richard Spruce parvint à identifier la liane en question et lui donna le nom de *banisteria caapi* (Spruce et al., 1908). Il faut attendre le 20^e siècle pour que les principes actifs de l'ayahuasca soient isolés et que la DMT soit identifiée comme responsable des effets psychédéliques (Rivier & Lindgren, 1972). La première synthèse de DMT a été réalisée en 1931 par le chimiste canadien Richard Manske. En 1946, elle a été isolée de l'écorce de racine de *Mimosa tenuiflora* par le brésilien Oswaldo Gonçalves de Lima (Barker, 2018). Son activité psychotrope a été déterminée 10 ans plus tard, en 1956, par le psychiatre hongrois Stephen Szára. Poussé par la curiosité, Szára a réalisé des auto-administrations de DMT et a comparé ses effets avec ceux de la mescaline, du LSD et de la diéthyltryptamine. D'après ses auto-expérimentations, menées sur 16 mois et à différentes doses, la DMT produit une faible anxiété, plus d'hallucinations, mais moins de dépersonnalisation que les trois autres substances psychédéliques étudiées. La caractéristique la plus notable de la DMT est sa courte durée d'action, évaluée à environ une heure lorsqu'elle est

administrée par voie intramusculaire (Szara, 1957). Dans les années 1990, le psychiatre américain Rick Strassman a réalisé différents essais cliniques avec la DMT et a contribué à la reprise des essais cliniques sur les psychédéliques (R. J. Strassman et al., 1994; R. J. Strassman & Qualls, 1994). La DMT est également présente de manière endogène chez certains mammifères, dont l'humain, mais ses fonctions physiologiques sont encore méconnues (Barker, 2018).

C) Types d'usages

L'usage des psychédéliques est ancien, s'étend sur des millénaires, et est répandu dans plusieurs zones géographiques et culturelles. Les types d'usages sont variés, et couvrent différentes fonctions qui peuvent parfois cohabiter.

1) Usages festifs

L'un des usages les plus connus concernant les psychédéliques est certainement l'usage festif. La consommation de LSD a quitté le milieu médical dans les années 60 pour se répandre dans la jeunesse américaine, par le biais des artistes et des mouvements de contre-culture comme la *Beat generation* et le mouvement *Hippie* (Smith et al., 2014). Le festival de musique de Woodstock, en 1969 est souvent cité pour illustrer l'utilisation de LSD lors d'un événement musical (Partin, 2021). Plus tard, la culture *Rave* a contribué à la notoriété des psychédéliques. Une étude ethnographique sur les *rave-parties* en France souligne que la consommation de champignons hallucinogènes peut avoir plusieurs fonctions. Les consommateurs trouvent divers bénéfices et motivations : les psychédéliques peuvent stimuler les interactions sociales, provoquer du plaisir, de la joie, du bien-être et parfois apporter des bénéfices thérapeutiques. Un sentiment de proximité avec la nature est également rapporté ainsi qu'une fonction onirique avec une stimulation de l'imaginaire (Reynaud-Maurupt et al., 2009).

La consommation de psychédéliques (LSD, champignons et kétamine) est courante dans certains festivals de musique, avec entre 10 et 18% de consommateurs dans certains festivals en France. (Istvan et al., 2023). C'est particulièrement le cas dans les festivals de musique *trance* où la culture psychédélique est représentée. Ces

festivals dits de *psytrance* se déroulent sur plusieurs jours et plongent les participants dans des environnements singuliers. La musique, les arts, la danse, les interactions sociales accrues, et la consommation de psychotropes psychédéliques peuvent mener à vivre des expériences extatiques, performatives et réflexives (St John, 2009) Ces évènements développent des outils autour de la sensorialité et de l'expérience, où les psychédéliques peuvent amplifier les expériences, acquérant les caractéristiques de rituels collectifs. (St John, 2015).

L'utilisation de psychédéliques pour augmenter la sociabilité, pour des fonctions récréatives ou festives n'est pas une pratique exclusivement contemporaine. En 1575, la description, faite par le moine franciscain Bernardino de Sahagún, de l'usage de champignons hallucinogènes chez les Aztèques est évocatrice : « La première chose que l'on mangeait pendant la fête c'était des petits champignons noirs qu'on appelle nanácatl, qui ont la propriété d'enivrer, de causer des hallucinations et même de provoquer à la luxure. Ils les mangeaient avant qu'il fit jour et ils prenaient aussi du cacao avant l'aurore. On mangeait les petits champignons avec du miel et quand on se sentait échauffé par leur influence, on commençait à danser. » (de Sahagún, 1880). Des usages amazoniens plus récents mentionnent également la présence de plantes psychotropes lors de cérémonies festives. Chez les Yanomami, les fêtes *reahu* permettent aux communautés voisines de se rencontrer, de nouer des alliances, de célébrer les morts et d'échanger divers produits. A la fin de ces fêtes, avant d'entamer des discussions, les hommes consomment la *yãkoana*, une poudre de plante du genre *Virola*. Cette poudre administrée par voie intranasale, contient de la DMT, de la 5-MeO-DMT et de la 5-HO-DMT. « C'était le dernier jour, juste avant que leurs invités, très nombreux, ne s'en retournent chez eux. L'homme chargé de leur distribuer le gibier boucané des cendres du mort disposa au centre de la maison un petit tas de poudre de *yãkoana* sur une platine de terre cuite. Un groupe d'hôtes et d'amphitryons se rassembla peu à peu autour en devisant et commença à priser la poudre à grosses pincées. Elle était forte et chacun reniflait avec de sonores exclamations approbatrices. » (Albert & Kopenawa, 2013).

2) Usages chamaniques

Le terme « chamane » est un terme d'origine tOUNGouse, venant de Sibérie. Il est aujourd'hui utilisé pour décrire des spécialistes de différentes cultures. Au sein des pratiques chamaniques, certaines caractéristiques communes se dégagent. Le chamanisme s'insère dans une représentation dualiste du monde (visible/invisible) et de la personne (corps/âme). Le chamane entretient des rapports de communication avec les non-humains (animaux, esprits, défunts, etc.) et dispose de capacités reconnues qu'il met au service de sa communauté (Perrin 2017). Ces communications sont facilitées par différentes techniques dont l'utilisation de plantes psychotropes.

Par exemple, dans la société Yanomami, le chamane Davi Kopenawa entretient des relations avec les *xapiri* terme que l'on pourrait traduire par esprits. En consommant de la Virola, le chamane accueille les *xapiri* en lui, faisant de son corps un refuge. Cette relation privilégiée avec les non-humains lui permet de percevoir les causes invisibles agissant dans le monde des humains, lui apportant des connaissances sur les maladies et les déséquilibres de sa communauté, tandis que ses esprits auxiliaires peuvent intervenir dans le monde humain. Il devient ainsi un médiateur entre le monde des esprits et celui des humains. La poudre de Virola n'est pas considérée comme un simple psychotrope mais comme un outil permettant au chamane de voir l'invisible et d'agir sur les désordres de sa communauté (Albert & Kopenawa, 2013).

De nombreuses cultures à travers le globe entretiennent ces rapports ontologiques (Descola, 2015). Historiquement les sociétés occidentales et européennes ont rejeté ces pratiques, les considérant comme sorcellaires, diaboliques ou simplement théâtrales (Hamayon, 2015). Cependant, l'attrait pour le chamanisme s'est développé auprès des occidentaux et de nouvelles pratiques ont émergé pour s'adapter à ce nouveau public (Baud 2017). Ce « néo-chamanisme » développe des pratiques recontextualisées plus centrées sur l'individu. L'objectif vise un travail introspectif, de développement personnel, de quête de sens, ou de recherche de mieux-être. L'expérience individuelle potentiellement transformative est renforcée par l'utilisation de plantes psychotropes et psychédéliques (Ghasarian, 2017). Ces pratiques néo-chamaniques peuvent s'inscrire au cours de séjours avec des cérémonies de consommation de plantes. Une étude observationnelle a évalué les implications de consommation de 5-MeO-DMT au sein de cérémonies supervisées

révélant que les motivations des participants concernaient en majorité une recherche de compréhension de soi (Uthaug et al., 2019). Tandis que le chamanisme met en avant les compétences d'un individu au service des désordres de sa communauté, le néo-chamanisme se centre sur l'individu. Néanmoins, dans les deux cas, la consommation de psychédéliques peut avoir des aspects thérapeutiques.

3) Usages thérapeutiques

L'utilisation des psychédéliques à des fins thérapeutiques est présente dans de nombreuses cultures. La figure du guérisseur est souvent proche de celle de chamane. Maria Sabina, la sage Mazatèque qui a fait découvrir les champignons à psilocybine aux occidentaux, traitait ses patients en leur administrant des champignons tout en consommant elle-même : « Au vieux Francisco, je lui ai donné six paires de champignons. Moi j'en ai pris treize paires. D'autres personnes qui étaient présentes ont pris leurs paires aussi ». Cette consommation lui permet de voir l'étiologie de la maladie, de poser un diagnostic et d'agir en conséquent. Dans certains cas, les champignons agissent au travers d'elle : « Je me suis approchée de la malade. Les enfants saints [les champignons] guidaient mes mains autour de ses hanches, qu'elles serraient. Tout doucement, je me suis mise à la masser là où elle disait qu'elle avait mal. Moi, je parlais et je chantais » (Sabina & Estrada, 1994).

Au cours du 20^e siècle les psychédéliques ont pris une place plus importante dans la médecine occidentale. La mescaline a été étudiée dès le début du 20^e siècle, mais c'est surtout dans les années 50 et 60 que le LSD et la psilocybine ont été utilisés. Plusieurs études ont montré des bénéfices pour le traitement de l'addiction à l'alcool, de la névrose ou pour augmenter la créativité, bien que ces études manquaient parfois de rigueur méthodologique (Novak, 1997).

Selon les doses administrées de psychédéliques, plusieurs approches thérapeutiques se sont développées. La thérapie psycholytique a émergé en Europe dans les années 60. Cette approche thérapeutique implique l'administration répétée de substances psychédéliques, jusqu'à une fois par semaine, pour une durée totale allant jusqu'à 25 semaines. Les doses administrées sont modérées et l'approche de soin est basée sur un modèle psychanalytique. Pendant l'effet aigu, la communication avec le thérapeute peut être maintenue. L'objectif est de réduire les défenses

psychologiques du sujet pour revisiter en sécurité les souvenirs refoulés, favoriser la découverte de soi, explorer un état onirique où émerge des contenus symboliques. Après l'expérience, des séances de discussion peuvent avoir lieu en groupe ou avec le thérapeute (Passie et al., 2022).

En revanche, la thérapie psychédélique, implique l'administration de fortes doses de substances psychédéliques dans le but de provoquer une expérience intense, souvent qualifiée de pointe ou mystique. Cette expérience vise à induire un sentiment d'émerveillement ou de transcendance. Le nombre total de séances est généralement limité à une à deux administrations. Pendant ces séances, il y a peu d'interaction avec le thérapeute, l'accent est mis sur l'expérience individuelle, l'introspection ou la dissolution de l'ego avec un décentrement de soi (Passie et al., 2022).

La pratique du microdosage, quant à elle, est plus récente. Elle consiste à ingérer de faibles doses de psychédéliques, suffisamment faibles pour ne pas induire d'état modifié de conscience. L'administration peut être quotidienne pendant plusieurs semaines. Des témoignages indiquent une amélioration des fonctions cognitives, sociales, de la créativité et de l'humeur. Cependant, pour le moment il n'existe pas d'étude clinique versus placebo ayant montré un réel bénéfice de cet usage. (Polito & Stevenson, 2019).

Aujourd'hui, l'intérêt de la recherche pour les substances psychédéliques connaît un renouveau (Sessa, 2012). Des essais cliniques évaluent leur efficacité pour traiter des troubles comme la dépression, l'anxiété, ou les troubles d'usage de substances. En Suisse, en Australie, ainsi qu'au Canada les législations ont récemment évolué et permettent des usages cliniques encadrés. Bien que les résultats des recherches cliniques soient prometteurs, certains biais pourraient limiter la transposition de ces substances au statut de médicament (Hovmand et al., 2023).

4) Usages spirituels et religieux

Les fortes doses de psychédéliques, administrées selon le modèle de thérapie psychédélique que nous venons de décrire, produisent des expériences intenses souvent qualifiées de pointe ou mystiques. Plusieurs études ont souligné que ce type

d'expériences, survenant également chez des personnes athées, pouvait participer à l'effet thérapeutique des psychédéliques (Griffiths et al., 2008).

La consommation de psychédéliques s'insère dans diverses pratiques spirituelles ou religieuses. En Amazonie péruvienne, par exemple, certains centres chamaniques de consommation d'ayahuasca ont développé des pratiques syncrétiques. Ces cérémonies marient le chamanisme amazonien à la religion chrétienne. Les pathologies peuvent être attribués à des infestations et sont traitées par des prières et de l'exorcisme. La consommation d'ayahuasca permet aux participants d'entrer en contact avec des entités pathogènes d'origine démoniaque (Dupuis, 2018b).

Des religions autour de l'ayahuasca se sont également formées. Le Santo Daime est un culte religieux, syncrétique originaire du Brésil. Fondé dans les années 1930 par un ancien travailleur du caoutchouc Raimundo Irineu Serra, le culte Santo Daime mêle des éléments catholiques, afro-cubains et amazoniens à la consommation d'ayahuasca. Le breuvage permet la communion avec le Christ ou avec Dieu (Deshayes, 2006). L'União do Vegetal (UDV) et le culte Barquinha sont également présents et autorisés au Brésil. Dans les années 1970, ces mouvements ont pris de l'ampleur au Brésil pour gagner les centres urbains puis les pays occidentaux dans les années 2000 (Labate & Pacheco, 2011).

Le peyotl a également son église. La Native American Church (NAC), fondée en 1918 permet aux communautés autochtones des États-Unis et du Mexique de consommer ce cactus psychédélique. Les cérémonies nocturnes de peyotl s'inscrivent dans une démarche spirituelle et parfois thérapeutique pour plusieurs centaines de milliers d'adeptes. L'Église est reconnue aux États-Unis afin de garantir le droit à la liberté de culte (Grillot, 2021; Halpern et al., 2005).

En conclusion, nous voyons que les usages de psychédéliques sont variés. Néanmoins, les pratiques ne sont pas cloisonnés et s'influencent entre elles. Dans les sociétés où ces substances sont culturellement ancrées et acceptées, parfois pour un même individu, l'utilisation de substances psychédéliques sert différentes fonctions.

Elles peuvent permettre au chamane de communiquer avec les défunts, d'échanger avec les esprits, de partager des moments de sociabilité et de fête, ou encore de soigner des malades. Les utilisations spirituelles et religieuses sont souvent le fruit de syncrétisme, de reconfigurations pour des pratiques émancipatrices où la substance joue un rôle de communion entre les hommes d'une part, et avec le spirituel d'autre part. Comme nous le verrons plus en détail par la suite, l'utilisation de psychédéliques en clinique repose également sur des pratiques diverses. Les effets entraînés par les psychédéliques peuvent être variables selon les buts recherchés. Néanmoins la pharmacologie de ces substances permet de souligner des effets communs.

II) Phénoménologie

La phénoménologie est une discipline philosophique qui s'est développée au début du 20^e siècle. Son objet d'étude concerne les phénomènes perceptifs, qui apparaissent à la conscience. Son approche est de décrire les phénomènes tels qu'ils se donnent à voir, à penser, et ce, sans jugement (Lyotard, 2004). Ce courant de pensée a grandement influencé la psychologie, la psychiatrie et les neurosciences, car il a permis d'étudier les états mentaux, psychopathologiques, les différents états de conscience, et ce d'un point de vue subjectif, c'est-à-dire en plaçant le sujet et ses perceptions au cœur de l'examen (Kyzar & Denfield, 2023). L'approche phénoménologique permet ainsi d'appréhender les états subjectifs idiosyncrasiques et parfois convergents, induits par les substances psychotropes.

Les psychédéliques provoquent une grande variété d'effets, somatiques et psychiques, difficile à résumer en quelques mots. Ces états psychiques se présentent parfois comme étant ineffables, c'est-à-dire que les mots et le langage peinent à caractériser avec suffisamment de justesse ces vécus singuliers. Cependant, depuis plus d'un siècle, des écrivains, poètes, philosophes, et scientifiques ont tenté de décrire leurs expériences. Nous allons nous appuyer sur quelques-uns de ces témoignages pour approcher cette richesse phénoménologique.

Il y a très exactement 100 ans, en 1924, Louis Lewin pionnier de la toxicologie moderne, publiait *Phantastica*, une encyclopédie classant les substances psychoactives selon leurs effets psychotropes. Concernant le Peyotl, qu'il étudie depuis 1886, il détaille les effets visuels produits :

« On y aperçoit des symphonies colorées. Les teintes ont un éclat, une délicatesse et une variété telles que les mains humaines sont hors d'état d'en produire de semblables. Les objets baignés de ces couleurs éclatantes s'agitent et changent de nuances, si vite parfois que la perception consciente peut à peine les suivre. Alors apparaissent, au bout de quelque temps, comme dans un jeu sans fin, des arabesques colorées aux entrelacs délicats, ou des figures, tantôt adoucies par des ombres profondes, tantôt baignées dans un flot de clarté. » (Lewin, 1967).

Aldous Huxley souligne l'accroissement de l'acuité et des perceptions visuelles ainsi que la production d'images internes, de visions s'élaborant les yeux fermés :

« La mescaline élève toutes les couleurs à une puissance supérieure, et rend le percepteur de sensations conscient d'innombrables nuances fines de différence, auxquelles, en temps ordinaire, il est complètement aveugle. La mescaline m'avait doué temporairement du pouvoir de voir les choses, les yeux fermés » (Huxley, 2001).

D'autres sens sont également impliqués, comme l'ouïe, l'odorat, le toucher ou la proprioception :

« A cette vision interne et fantastique peuvent être alliées des hallucinations de l'ouïe. Elles sont plus rares que les premières. Les tintements et les sons viennent comme de très loin ou bien ils sont perçus intensément, comme le chant de plusieurs personnes, ou bien comme un concert. Ils sont quelquefois décrits comme prodigieusement doux et harmonieux. Dans les cas isolés, on eut aussi l'impression d'une odeur agréable ou bien d'un courant d'air frais, ou bien une impression de goût toute particulière ou encore des modifications des perceptions tactiles. La sensibilité générale peut être atteinte et alors l'individu a l'impression de ne plus rien peser ou d'avoir grandi, ou une impression de dépersonnalisation ou de dédoublement de son « moi » (Lewin, 1967).

Lors de sa première prise volontaire de LSD, Albert Hofmann est surpris par les effets visuels intenses. Il mentionne notamment la manifestation d'une synesthésie :

« Aussi changeantes, que, dans un kaléidoscope, des images multicolores, fantastiques, arrivaient sur moi, s'ouvraient en cercles ou en spirales, puis se refermaient, telles des fontaines de couleurs jaillissantes, s'ordonnaient et se croisaient, en un flot ininterrompu. Le plus étonnant, c'est que toutes les perceptions acoustiques, le bruit d'une poignée de porte, d'une voiture qui passait dans la rue, se transformaient en sensations optiques. Chaque son nouveau produisait, une image aux formes et aux couleurs nouvelles. » (Hofmann, 2003).

Outre les effets sensoriels, les psychédéliques affectent la cognition et plus particulièrement les pensées, les émotions, la perception de soi, du temps, de l'espace, et de la réalité. Le cours des pensées peut être accéléré, comme le décrit Henri Michaux :

« Des pensées passent à grande vitesse, éléments perceptibles seulement un court instant. Il s'agit d'attraper vivement de quoi faire une liaison mentale, de faire une bonne jonction ou d'en défaire une. » (Michaux, 1991)

Une altération de la perception de l'espace et du temps sont également évoqués par Michaux :

« Quoi qu'il arrive dans cet espace, vous avez tout le temps pour assister au spectacle. Avec votre temps nouveau, avec vos minutes aux trois mille instants, vous ne serez pas débordé, avec votre attention surdivisée vous ne serez pas dépassé. [...] J'étais dans un mécanisme d'infinité. Tout ce qui apparaissait se trouvait pris dans ce mécanisme. Le piteux, autant que l'important. » (Michaux, 1991)

Ou encore par Aldous Huxley :

« L'espace était toujours là ; mais il avait perdu sa prédominance. L'esprit se préoccupait primordialement, non pas de mesures et de situations, mais d'être et de signification. Et l'indifférence en ce qui concerne l'espace était accompagnée d'une indifférence vraiment complète en ce qui concerne le temps. « Il semble y en avoir à foison », – voilà tout ce que je pus répondre quand l'enquêteur me demanda ce que je ressentais au sujet du temps. [...] Mon expérience effective avait été, et était encore, celle d'une durée infinie, ou bien celle d'un perpétuel présent constitué par une révélation unique et continuellement changeante. » (Huxley, 2001).

Ce sentiment de révélation concluant le témoignage d'Huxley, fait écho à des sensations de prise de conscience. Benny Shanon, professeur de psychologie cognitive, a réalisé de nombreuses auto-expérimentations avec l'ayahuasca et plusieurs études de terrain. Dans un livre publié en 2002, il décrit en détail la phénoménologie de l'ayahuasca. Parmi de nombreuses thématiques, il évoque celle des prises de consciences et réflexions survenant au cours de l'ivresse :

« Je vis en face de moi l'étendue de tous les possibles. Ils étaient posés là tels des objets dans l'espace. Choisir, me dis-je, est identique au fait de prendre un chemin particulier au sein de cet espace. [...] Je voyais que tous les possibles étaient déjà là, mais que l'on peut choisir une trajectoire parmi eux, de la même façon que l'on parcourt un terrain. » (Shanon, 2015).

La perception de soi peut être affectée, jusqu'à entraîner des sensations de dissolution de l'ego, parfois couplée à des sentiments d'extase :

« Je passai plusieurs minutes – ou fut- ce plusieurs siècles ? – non pas simplement à contempler ces pieds en bambou, mais à les être effectivement – ou plutôt à être moi-même en eux ; ou, pour être encore plus précis [...] à être mon non-moi dans le non-moi qui était mon fauteuil. » (Huxley, 2001).

« Je perdis la notion de mon existence corporelle. J'eus à un degré croissant, immense, l'impression de la désintégration. [...] J'allais contempler l'essence de toute chose. Tous les mystères de la création allaient se dévoiler. J'étais dématérialisé. » (Lewin, 1967).

La sensation de parcourir d'autres réalités est également mentionné avec les psychédéliques et de manière fréquente avec la DMT. Lors d'essais cliniques menés aux États-Unis dans les années 90, le psychiatre Rick Strassman a recueilli les témoignages de ses patients ayant reçu différentes doses de DMT par voie intraveineuse. Il est frappant de constater la fréquence des récits rapportant des sensations de voyage dans d'autres réalités ou des rencontres avec des entités :

« Ils versaient en moi de la communication, mais c'était vraiment très intense. Je ne pouvais le supporter. Il y avait des rayons de lumière jaune psychédélique venant du visage de l'entité rassurante. Elle essayait de communiquer avec moi. Elle semblait s'intéresser beaucoup à moi, et aux effets que j'éprouvais résultant de ses tentatives de communication. »

Un autre patient :

« J'étais dans une chambre blanche, éprouvant certaines émotions et des sentiments qui me donnaient une intense sensation d'être dans une co-réalité. » (R. Strassman, 2017)

Des expériences de transcendance, souvent qualifiées de mystiques ou de pointe représentent également un aspect significatif de la phénoménologie des psychédéliques. Allen Ginsberg après avoir bu de l'ayahuasca au Pérou décrivait ses sensations ainsi :

« J'ai bu une tasse [...] j'ai commencé par ressentir ce que je croyais être l'Être Suprême, un fragment de Lui, pénétrant mon esprit [...] seule image que je puisse identifier est celle du grand trou encerclé par toute la création » (Burroughs et al., 2008)

Un patient de Strassman :

« J'étais dépourvu de moi, de pensée, de temps, d'espace, de sens de séparativité ou d'ego, ou de n'importe quoi qui ne soit pas la lumière blanche. Il n'y avait pas de symboles dans mon langage qui eussent pu ne serait-ce que commencer à décrire cette sensation d'existence, d'unicité, et d'extase pures. Il y avait une grande sensation de calme et d'extase. » (R. Strassman, 2017).

Face à ces états de modification de la perception et de la cognition, il est fréquemment rapporté des sensations de perte de contrôle et d'angoisse :

« Tous mes efforts de volonté pour contenir cet éclatement du monde extérieur et cette dissolution de mon moi me paraissaient voués à l'échec. [...] Une angoisse horrible, me prit d'être devenu fou. » (Hofmann, 2003).

« C'était la mort. Je me suis vu dans ce vide, le vide. C'était noir, excessivement. Jamais rien de semblable ne m'était arrivé auparavant. » (R. Strassman, 2017).

« C'était affreux. C'est la plus grande frayeur de ma vie. Je voulais demander à vous tenir la main, mais j'étais cloué si fermement que je ne pouvais pas bouger, et je ne pouvais pas parler. » (R. Strassman, 2017).

Shanon propose de résumer les effets de l'ayahuasca que l'on pourrait étendre aux autres psychédéliques : « Ce que fait l'Ayahuasca, en substance, c'est placer les buveurs dans un état particulier. Pour quelques heures durant, ces derniers bénéficient d'une sensibilité — à la fois sensorielle et psychologique — accrue, d'une grande finesse intellectuelle et psychique, d'une vitalité et d'un bien-être augmentés, ainsi que d'une élévation spirituelle. » (Shanon 2015).

Cette phénoménologie complexe a également été étudiée à plus grande échelle, notamment au travers d'études épidémiologiques. Par exemple, l'analyse de 3778 expériences de consommation de DMT relatées sur le forum internet Reddit a permis de caractériser plus précisément les récurrences entre les expériences. Les effets somatiques, sensoriels et cognitifs, tels que la perception de voyage dans d'autres réalités, les rencontres avec des entités et la typologie des émotions ont pu être décrits en détail (Lawrence et al., 2022).

D'autres études se sont concentrées plus spécifiquement sur la phénoménologie des expériences de rencontre d'entités (Davis et al., 2020; Michael et al., 2021), sur les expériences centrées sur soi (Michael et al., 2023) ou encore les rencontres avec le divin (Griffiths et al., 2019). Ces études permettent d'explorer les liens entre ces expériences singulières et les corrélats neuronaux sous-jacents (Barrett & Griffiths, 2018) et d'établir des ponts avec la phénoménologie des différents états modifiés de conscience (Timmermann et al., 2023).

Plusieurs échelles ont été développées pour évaluer l'intensité des vécus subjectifs. Chaque échelle propose une grille de lecture souvent associée à un type d'effet ou à une substance spécifique.

Le 5D-ASC et le 11-ASC (*Altered States of Consciousness Rating Scale*) sont parmi les questionnaires les plus fréquemment utilisés (Studerus et al., 2010). Ils couvrent des aspects assez larges des états psychédéliques en abordant les effets visuels, la dissolution de l'ego, les expériences spirituelles, l'anxiété, ou encore les modifications du cours de la pensée.

Le 5D-ASC contient 94 items répartis en 5 dimensions : (1) *Oceanic Boundlessness*, (2) *Dread of Ego Dissolution*, (3) *Visionary Restructuralization*, (4) *Auditory Alterations* et (5) *Vigilance Reduction*.

Le 11-ASC reprend 42 items du 5D-ASC et les répartit en 11 dimensions : (1) *Experience of Unity*, (2) *Spiritual Experience*, (3) *Blissful State*, (4) *Insightfulness*, (5) *Disembodiment*, (6) *Impaired Control and Cognition*, (7) *Anxiety*, (8) *Complex Imagery*, (9) *Elementary Imagery*, (10) *Audio-Visual Synesthesia*, and (11) *Changed Meaning of Percepts*.

Le MEQ-30 (*Mystical Experience Questionnaire*) développé à partir des années 60, est également largement utilisé (Maclean et al., 2012). Comme son nom l'indique, il recouvre les aspects mystiques des expériences psychédéliques. Il est pour l'instant le seul questionnaire à avoir été traduit et validé en français (Fauvel et al., 2022). Il est constitué de 30 items répartis en 4 dimensions : Mystique, Humeur positive, Transcendance de l'espace et du temps, Ineffabilité.

Le HRS (*Hallucinogen Rating Scale*), a été développé suite aux essais cliniques effectués par Strassman sur la DMT (R. J. Strassman et al., 1994). Ce questionnaire évalue notamment les aspects physiques ou émotionnels. Il inclut 71 items répartis en 6 dimensions : *Affect*, *Cognition*, *Intensity*, *Perception*, *Somaesthesia*, *Volition*.

D'autres questionnaires se focalisent sur les aspects difficiles de l'expérience psychédélique avec le CEQ Challenging Experience Questionnaire (CEQ) composé de 26 items répartis en 7 facteurs : Fear, Grief, Physical Distress, Insanity, Isolation, Death, Paranoia. (Barrett et al., 2016). Un autre questionnaire concerne la percée émotionnelle, le *Emotional Breakthrough Inventory* (Roseman et al., 2019) et un autre, composé de 8 items concerne la dissolution de l'Ego : *Ego dissolution inventory* (Nour et al., 2016).

L'étude de la phénoménologie des expériences psychédéliques et l'utilisation d'échelles standardisées pour mesurer les effets subjectifs sont cruciales pour plusieurs raisons. Cela permet de réaliser des études de relation dose-effet (Hirschfeld et al., 2023; Hirschfeld & Schmidt, 2021), de comparer les effets des substances entre elles (Barsuglia et al., 2018), d'évaluer les variabilités interindividuelles (Garcia-Romeu et al., 2021), ou encore d'étudier l'implications des effets subjectifs dans l'efficacité thérapeutique (Carhart-Harris et al., 2018; Griffiths et

al., 2006, 2008). Comme nous le verrons par la suite, d'autres études se concentrent sur l'influence du set & setting sur la phénoménologie de ces expériences.

III) Pharmacologie des psychédéliques

A) Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Nous présentons les 4 substances psychédéliques classiques : la mescaline, la psilocine (métabolite actif de la psilocybine), le LSD et la DMT sous sa forme isolée ou sous sa forme ayahuasca (couplée à des β -carbolines).

La principale différence pharmacocinétique entre ces substances, concerne le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) et donc la durée de l'effet psychotrope aigu (tableau 1). En moyenne, les effets de la mescaline durent environ 11 heures, tandis que ceux de la psilocine durent environ 5 heures et moins de 20 minutes pour la DMT lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse. Les doses moyennes administrées sont également très variables, de 100 μ g pour le LSD à 500mg pour la mescaline. Enfin le métabolisme et les enzymes impliquées diffèrent pour chacune de ces substances. La DMT présente un intérêt potentiel en raison de sa courte durée d'action, cependant, sa dégradation par les MAO intestinales et hépatiques limitent son absorption. Des administrations systémiques sont donc nécessaires. La voie intraveineuse est priorisée en recherche clinique, tandis que la voie fumée est majoritaire en contexte non clinique (Winstock et al., 2014).

Substance	Voie d'administration	Dose moyenne	t _{1/2}	Durée effet	métabolisme	Métabolites majoritaires	Références
Psilocine	orale	20 mg	2.3h (2.1–2.4)	4.9h ± 1.7 (2.6–10)	UGT1A10, UGT1A9	4-hydroxyindole-3-acetaldehyde, psilocin O-glucuronide	Holze et al., 2024 Geiger et al., 2018
LSD	orale	100 µg	4.0h (3.5–4.6)	8.3h ± 2.9 (5.0–18)	Enzymes hépatiques microsomales dépendantes du NADH; N-désalkylation	2-Oxo-3-hydroxy-LSD; 13-OH-LSD; 14-OH-LSD; lysergic acid monoethylamide (LAE)	Holze et al., 2024 Nichols, 2018 Passie et al., 2008
Mescaline	orale	500 mg	3.6h (3.3–3.8)	11h ± 3.8 (6.0–22)	excrétion urinaire sous forme inchangée, désamination oxydative	N-Acetylmescaline; N-acetyl-3,4-dimethoxy-5-hydroxyphene-	Holze et al., 2024 Cassels & Sáez-Briones, 2018
Ayahuasca	orale	DMT 0.36 mg/kg Harmine 1.86 mg/kg Harmaline 0.24 mg/kg Tetrahydroharmine 1.20 mg/kg	1.07h (±0.58)	4-6h	O-déméthylation, CYP2D6, CYP1A1	Harmol, Harmalol, Tetrahydroharmol	Holze et al., 2024 Riba et al., 2003 Palhano-Fontes et al., 2019
DMT	bolus Bolus + perfusion	0.3 mg/kg 25 mg + 1.0 mg/min	5.8 min (5.1–6.5)	< 20 mins	MAO-A, N-oxydation, N-déméthylation	indoleacetic acid, DMT-N-oxide, N-methyltryptamine (NMT)	Holze et al., 2024 Cameron & Olson, 2018 Strassman et al., 1996 Riba et al., 2015

Tableau 1: Paramètres pharmacocinétiques des psychédéliques classiques (chez l'Homme)

Sur le plan pharmacodynamique, l'interaction avec le récepteur 5-HT_{2A} semble être cruciale pour les effets psychédéliques. En effet, chez l'Homme, le prétraitement par la kétansérine, un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ qui possède une affinité élevée pour le sous-type 5-HT_{2A} (Knight et al., 2004), bloque les effets psychotropes subjectifs aigus de la psilocybine (Vollenweider et al., 1998). Cependant, d'autres récepteurs, pour lesquels les psychédéliques présentent une bonne affinité, pourraient participer à la modulation des effets pharmacologiques, phénoménologiques et indésirables. Le tableau 2 ci-dessous, résume le profil d'interaction des quatre psychédéliques classiques avec les principaux éléments de régulation des neurotransmissions (Liechti, 2017; Rickli et al., 2015, 2016).

Tout d'abord, l'affinité de ces quatre substances pour les récepteurs indiqués est fortement variable. Par exemple, le LSD présente une très bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} (K_i ± SD = 0,003 ± 0,0005 µM) et 5-HT_{2A} (K_i ± SD = 0,004 ± 0,001 µM), tandis que la mescaline présente une moindre affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}

($K_i \pm SD = 4,6 \pm 0,4 \mu M$) et 5-HT_{2A} ($K_i \pm SD = 6,3 \pm 1,8 \mu M$). Néanmoins, cette différence d'affinité entre les substances est compensée par les doses administrées. Une dose de 100 μg de LSD est suffisante pour induire des effets psychotropes, tandis que des doses de 12 mg pour la psilocine, 40 mg pour la DMT et 300 mg pour la mescaline sont nécessaires. Outre l'affinité, il est important de tenir compte de la concentration efficace ou EC₅₀ de ces substances, considérée comme la puissance des molécules, qui correspond à la concentration nécessaire pour produire 50% de l'effet maximal du récepteur. Ici, la DMT est la molécule la plus puissante pour le récepteur 5-HT_{2A} avec une $EC_{50} \pm SD = 0,076 \pm 0,03 \mu M$. Enfin, l'efficacité maximale exprimée en pourcentage permet d'apprécier la capacité d'une molécule à activer pleinement un récepteur. Ici, pour le récepteur 5-HT_{2A}, la mescaline présente l'efficacité maximale la plus importante avec une *activation efficacy % maximum* $\pm SD = 56 \pm 15 \%$.

En plus du récepteur 5-HT_{2A}, les psychédéliques présentent une affinité pour d'autres récepteurs sérotoninergiques comme les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, 5-HT₇, pour les récepteurs dopaminergiques (D₁, D₂ et D₃) ainsi que pour les récepteurs adrénergiques (α_{1A} et α_{2A}) (Holze et al., 2024; Liechti, 2017; Ray, 2010). Les affinités sont moindres, mais tout de même présentes, pour les récepteurs histaminergiques (H₁), TAAR₁, et les transporteurs des monoamines (NET, DAT, SERT). Les différences d'affinité pour ces récepteurs peuvent conduire à des effets propres à chaque substance.

Par exemple, pour le LSD, la psilocine et la DMT, l'affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} ou 5-HT_{2A} est majoritaire par rapport aux autres récepteurs impliqués. Concernant la mescaline, dont la structure chimique est constituée d'un noyau phényléthylamine, l'affinité pour le récepteur adrénergique α_{1A} est majoritaire. Ainsi, avec la mescaline, les doses nécessaires pour activer le récepteur 5-HT_{2A}, entraînant un effet psychédélique, pourraient induire des effets cardiovasculaires plus marqués comparativement aux autres substances. Cependant, la variabilité des effets des substances psychédéliques et leur lien avec les interactions pharmacodynamiques des récepteurs n'est pas encore clairement élucidée (Halberstadt & Geyer, 2011).

		LSD ^a	Psilocin ^b	DMT ^b	Mescaline ^a
5-HT _{1A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.003 ± 0.0005	0.123 ± 0.02	0.075 ± 0.02	4.6 ± 0.4
5-HT _{2A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.004 ± 0.001	0.049 ± 0.01	0.237 ± 0.04	6.3 ± 1.8
5-HT _{2A}	Activation potency EC ₅₀ ± SD (μM)	0.261 ± 0.15	0.721 ± 0.55	0.076 ± 0.03	10 ± 1.8
5-HT _{2A}	Activation efficacy % maximum ± SD	28 ± 10	16 ± 8	40 ± 11	56 ± 15
5-HT _{2B}	Activation potency EC ₅₀ ± SD (μM)	12 ± 0.4	> 20	3.4 ± 3.2	> 20
5-HT _{2B}	Activation efficacy % maximum ± SD	71 ± 31		19 ± 6	
5-HT _{2C}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.015 ± 0.003	0.094 ± 0.009	0.424 ± 0.15	17 ± 2.0
α _{2A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.67 ± 0.18	6.7 ± 1.1	1.3 ± 0.2	> 15
α _{1A}	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.012 ± 0.002	2.1 ± 0.01	2.1 ± 0.4	1.4 ± 0.2
D ₁	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.31 ± 0.09	> 14	6.0 ± 0.9	> 14
D ₂	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.025 ± 0.0004	3.7 ± 0.6	3.0 ± 0.4	> 10
D ₃	Receptor binding K _i ± SD (μM)	0.10 ± 0.01	8.9 ± 0.8	6.3 ± 2.1	> 17
H ₁	Receptor binding K _i ± SD (μM)	1.1 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0.22 ± 0.03	> 25
TAAR ₁ ^c	Activation potency EC ₅₀ ± SD (μM)	> 20	> 30	> 10	> 10
NET	Receptor binding K _i ± SD (μM)	> 30	13 ± 1.7	6.5 ± 1.3	> 30
NET	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	> 100	14 (10–19)	3.9 (2.8–5.3)	> 100
DAT	Receptor binding K _i ± SD (μM)	> 30	> 30	22 ± 3.9	> 30
DAT	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	> 100	> 100	52 (37–72)	> 100
SERT	Receptor binding K _i ± SD (μM)	> 30	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.6	> 30
SERT	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	> 100	3.9 (3.1–4.8)	3.1 (2.4–4.0)	> 100
Dose ^d	Mg	0.1	12	40	300

Abbreviations: DAT, dopamine transporter; NET, norepinephrine transporter; SERT, serotonin transporter.

All data were generated using the same assays across substances to allow for direct comparisons.

^aRickli et al, 2015.

^bRickli et al, 2016.

^cSimmler et al, 2016.

^dEstimated average psychoactive dose in humans from Passie et al, 2008 and Nichols, 2004.

Tableau 2: Affinités (K_i), puissances d'effet (EC₅₀) et efficacité (% Emax) respectives des psychédéliques classiques pour les récepteurs humains sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, TAAR₁ ainsi que les transporteurs des monoamines (données issues de Liechti, 2017)

B) Mécanismes d'action

Les psychédéliques agissent à plusieurs niveaux et produisent différentes conséquences. Tout d'abord, ils interviennent au niveau moléculaire en se liant à plusieurs récepteurs membranaires exprimés sur les neurones, déclenchant ainsi des cascades moléculaires intracellulaires et modifiant l'activité neuronale. Ces modifications entraînent des répercussions fonctionnelles plus globales, en modifiant l'activité et la connectivité de différentes zones cérébrales. De plus, les substances psychédéliques ont des répercussions à plus long terme, au niveau cellulaire en entraînant des changements de structure des neurones.

1) Niveau cérébral

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont notamment exprimés au niveau des neurones pyramidaux du cortex préfrontal ainsi que du cortex visuel. Leur activation entraîne des potentiels post-synaptiques excitateurs, modulant l'excitabilité au niveau du cortex préfrontal (Vollenweider & Preller, 2020). Ainsi, l'activité cérébrale et la connectivité de certaines régions est modifiée, comme au niveau de l'amygdale (Mertens et al., 2020), du thalamus (Preller et al., 2018) et du réseau mode par défaut. Le réseau mode par défaut est un réseau complexe de plusieurs aires cérébrales activées et connectées à l'état de repos. La connectivité de ce réseau est altérée dans certaines pathologies psychiatriques telles que les troubles anxio-dépressifs. Les psychédéliques entraînent une diminution de l'activité de ce réseau ce qui pourrait sous-tendre, du moins en partie, leurs effets thérapeutiques (Carhart-Harris et al., 2012; Gattuso et al., 2023). Les psychédéliques modifient la connectivité cérébrale entre certaines aires impliquées dans le traitement de l'information, comme les aires sensorielles et le cortex. Par exemple, le LSD entraîne des modifications de connectivité au niveau cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) en augmentant la connectivité entre le thalamus et cortex cingulaire postérieur mais en diminuant la connectivité entre le striatum ventral et le thalamus (Preller et al., 2019). Mis à part une diminution de connectivité entre certaines aires cérébrales, globalement, sous psychédéliques, l'activité cérébrale est augmentée, avec une hyperconnectivité observée. (Tagliazucchi et al., 2016)

2) Niveau moléculaire

Les effets des psychédéliques sont principalement médiés par leur effet agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. Cette affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} est le principal responsable des effets psychédéliques, comme le démontre l'administration de la kétansérine, un antagoniste 5-HT_{2A}, qui bloque les effets psychédéliques subjectifs (Glennon et al., 1984; Vollenweider et al., 1998). Le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) associé à la protéine G_q, ce qui entraîne l'activation de la Phospholipase C (PLC), qui transforme le PIP₂ (Phosphatidylinositol biphosphate) en IP₃ (Inositol triphosphate) et en DAG (Diacylglycérol). L'IP₃ provoque ensuite une libération de Ca²⁺ (Carbonaro & Gatch, 2016). Cependant, ce mécanisme d'action est partiel et plusieurs cascades moléculaires pourraient être à l'origine des effets des psychédéliques et de leurs différences avec d'autres agonistes 5-HT_{2A}. Les voies de la Phospholipase A₂, de la β-arrestine et la signalisation ERK1/2 semblent également impliquées (Nichols, 2016). En outre, certains résultats suggèrent que les récepteurs métabotropiques du glutamate de type 2 et 3 (mGluR2/3), couplés au récepteur 5-HT_{2A}, participeraient également aux effets aigus des psychédéliques (J. L. Moreno et al., 2011).

3) Niveau neuronal

À la suite de leurs effets aigus, les psychédéliques ont des répercussions au niveau neurobiologique. Plusieurs études précliniques ont mis en évidence la capacité des psychédéliques à induire de la neuroplasticité. Suite à la cascade moléculaire entraînée par la stimulation du récepteur 5-HT_{2A}, les psychédéliques augmentent les concentrations extracellulaires de glutamate (Muschamp et al., 2004) ce qui peut contribuer à des mécanismes de neuroplasticité impliquant notamment le BDNF (Calder & Hasler, 2023; Vollenweider & Kometer, 2010). Les psychédéliques se lient également au récepteur du BDNF nommé TrkB, activant la signalisation neurotrophique et stimulant la neuroplasticité (Moliner et al., 2023). Ces mécanismes impliquent la croissance de nouvelles épines dendritiques, une complexification de l'arbre dendritique et la formation de nouvelles synapses, de manière rapide et durable (Lima da Cruz et al., 2019; Ly et al., 2018; Shao et al., 2021; Vargas et al., 2023). De

plus, une stimulation de la neurogenèse a également été observée (Morales-Garcia et al., 2020).

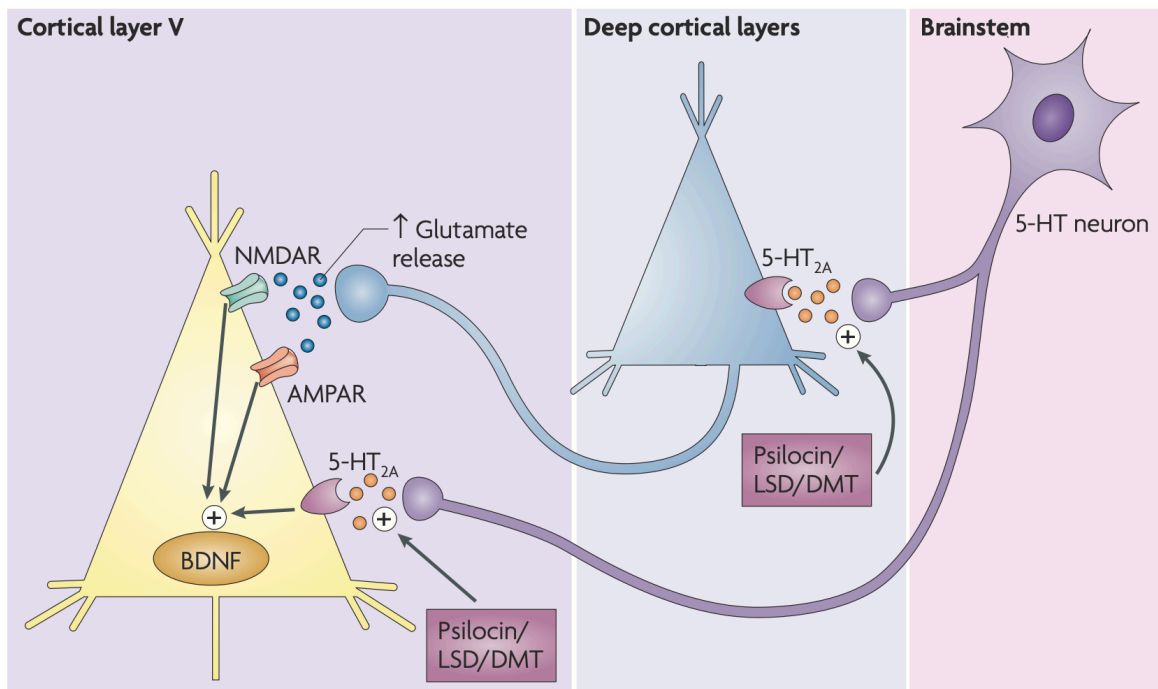


Figure 7 : mécanismes neuropharmacologiques des psychédéliques (Vollenweider & Kometer, 2010)

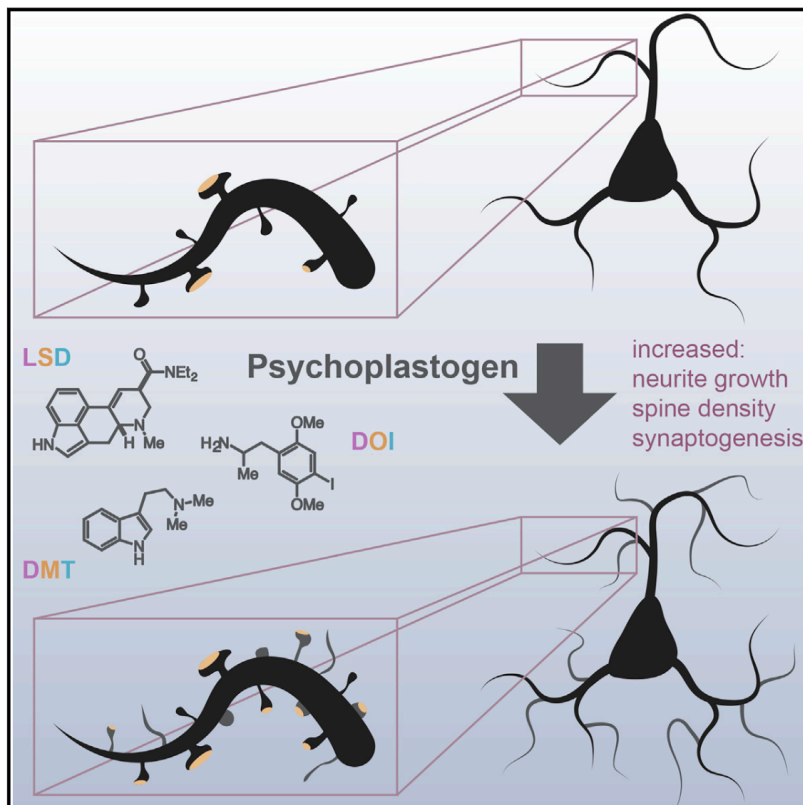


Figure 8 mécanismes simplifiés de neuroplasticité induite par psychédéliques (Ly et al., 2018)

C) Intérêts thérapeutiques

L'utilisation des psychédéliques dans la médecine occidentale s'est particulièrement développée au cours des années 50 et 60. A cette époque, le LSD, distribué par le laboratoire Sandoz, présentait deux indications. D'une part, il était indiqué en psychothérapie analytique, pour favoriser une relaxation psychique et permettre l'expression de matériel psychique refoulé, particulièrement indiqué pour les névroses obsessionnelles et les états anxieux. D'autre part, ses propriétés psychotomimétiques, c'est-à-dire induisant des états de type psychotiques, permettaient aux médecins de consommer du LSD, afin de vivre une psychose expérimentale, temporaire et réversible, pour explorer « le monde des idées et des sensations de la pathologie mentale » de leurs patients. Avant l'interdiction du LSD, la plupart des études se concentraient sur le traitement des addictions, notamment les troubles liés à l'usage d'alcool (Nichols & Walter, 2021).

La reprise des essais cliniques dans les années 90 a permis de mieux caractériser les mécanismes neuropsychopharmacologiques des psychédéliques (R. J. Strassman et al., 1994; Vollenweider et al., 1997). Ce n'est qu'à partir des années 2000 que des études ont à nouveau évalué l'intérêt thérapeutique des psychédéliques. De 2010 à aujourd'hui, plusieurs études cliniques ont évalué les substances psychédéliques, en particulier la psilocybine, pour le traitement de diverses pathologies psychiatriques. Certaines études ont pu appliquer les standards méthodologiques actuels, à savoir l'élaboration d'essais randomisés, en double aveugle, versus placebo ou médicament de référence. Cependant l'effet psychotrope notable de ces substances peut lever la procédure d'aveugle, tant par le patient que par les professionnels, ce qui suscite de nombreux débats concernant la validité de ces résultats (Butler et al., 2022; Hovmand et al., 2023).

Malgré de potentiels biais, et des conceptions méthodologiques qui peuvent être améliorées, plusieurs études cliniques ont montré une efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le traitement des troubles dépressifs (Carhart-Harris et al., 2016, 2018, 2021), dans le trouble d'usage de l'alcool (Bogenschutz et al., 2022), du tabac

(Johnson et al., 2017), dans le traitement de l'anxiété liée à la fin de vie (Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Ross et al., 2016), ou encore dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (F. A. Moreno et al., 2006). Dans la plupart de ces études, une à deux administrations du psychédélique étudié, induisait une réduction significative des symptômes, de manière rapide et durable.

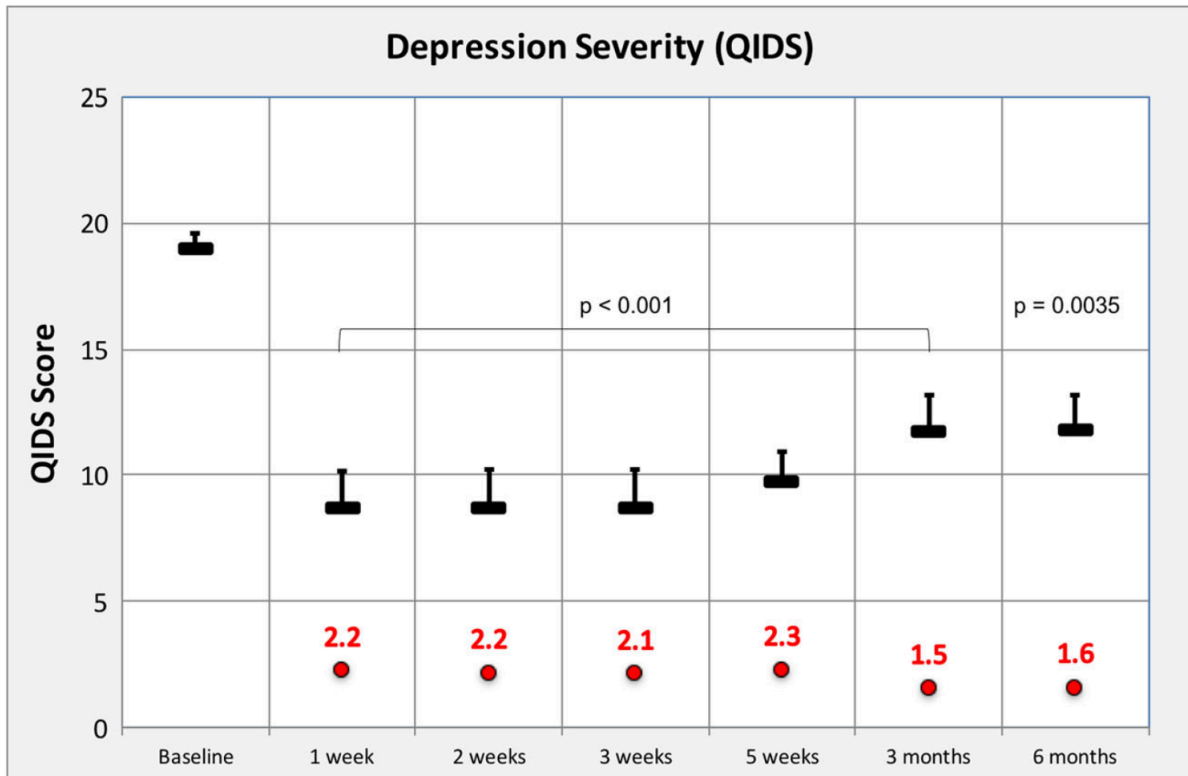


Figure 9 Gravité de la dépression en fonction du temps : gravité de la dépression déterminée par le critère de jugement principal, l'auto-évaluation QIDS-SR16. Les valeurs moyennes sont représentées par les barres horizontales noires, les erreurs standard positives étant également incluses. Les valeurs du d de Cohen par rapport à la ligne de base sont indiquées en rouge. 19 participants, après avoir reçu la 2^e dose de 25 mg de psilocybine. Figure issue de Carhart-Harris et al., 2018.

Les mécanismes impliqués dans l'efficacité thérapeutique des psychédéliques sont encore mal compris mais semblent être multiples. L'expérience subjective prend une place importante dans le narratif des patients et il est probable que différents aspects agissent en synergie. L'expérience psychédélique aiguë peut amener l'individu à reconsidérer ses émotions, son rapport au monde et ses perceptions quotidiennes. Ces bénéfices psychologiques peuvent s'appuyer sur les modifications neurobiologiques et se maintenir à long terme grâce à une fenêtre de plasticité au sein de laquelle une reconfiguration des circuits neuronaux est possible, favorisant la mise en place de nouveaux comportements (Vargas et al., 2021).

D) Effets Indésirables

Les psychédéliques provoquent plusieurs effets indésirables en raison de leur pharmacologie, principalement via la stimulation du système sérotoninergique, ainsi que par la phénoménologie des expériences qu'ils provoquent. Globalement, on observe une certaine homogénéité des effets indésirables entre les quatre psychédéliques classiques, mais certaines substances peuvent présenter des spécificités. Nous proposons ici de classer les effets indésirables selon leur nature psychologique ou somatique ainsi que leur durée : aigüe pour les effets de moins de 24h et subaigüe ou chronique pour les effets persistant après 24h.

1) Effets indésirables somatiques aigus

Les substances psychédéliques induisent des effets sympathomimétiques incluant une accélération du rythme cardiaque pouvant mener à une tachycardie, une augmentation de la pression artérielle pouvant mener à une hypertension artérielle, une augmentation de la température corporelle ainsi qu'une mydriase (Dolder et al., 2017; Dos Santos et al., 2012; D'Souza et al., 2022; Riba et al., 2003). Par ailleurs, plusieurs troubles neurologiques sont décrits, tels que de l'agitation, de la confusion, des vertiges, des céphalées, des difficultés de concentrations, des paresthésies, des douleurs, et des convulsions (Gómez-Sousa et al., 2021; Rocha et al., 2022; Romeo et al., 2024; Yerubandi et al., 2024). Des troubles gastro-intestinaux sont également mentionnés et particulièrement fréquents avec l'ayahuasca, tels que des nausées, des inconforts gastro-intestinaux, des vomissements ou des diarrhées (Dos Santos et al., 2021; Durante et al., 2021).

2) Effets indésirables somatiques subaigus ou chroniques

Certains effets indésirables somatiques survenant dans les jours suivant la consommation de psychédéliques sont décrits. Ils incluent un manque d'appétit, des troubles du sommeil tels que de l'insomnie, de la fatigue, des troubles de la concentration, une perte d'énergie, une sensation de faiblesse ou d'épuisement, des

céphalées et des troubles de la mémoire (Breeksema et al., 2022; Holze et al., 2024; Romeo et al., 2024; Yerubandi et al., 2024)

3) Effets indésirables psychologiques aigus

Comme nous l'avons vu précédemment les effets psychotropes des psychédéliques sont variés. Selon le contexte et l'usage, certains de ces effets peuvent être recherchés, ou au contraire, considérés comme indésirables. C'est le cas pour les illusions, les hallucinations, les troubles de la perception. Ces effets aigus peuvent contribuer à d'autres effets indésirables psychologiques tels que le développement d'anxiété, de peur, de dysphorie, de paranoïa, des troubles de la pensée, des idées suicidaires, ainsi que des troubles de déréalisation ou de dépersonnalisation. (Breeksema et al., 2022; Davis et al., 2020; Dos Santos et al., 2021; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005; Yerubandi et al., 2024). Ces effets psychologiques aigus sont temporaires, fluctuants et fortement dépendant du set & setting (Carbonaro et al., 2016).

4) Effets indésirables psychologiques subaigus ou chroniques

Enfin, des effets indésirables psychologiques peuvent persister après une consommation de psychédélique. Certains de ces effets indésirables sont reportés principalement chez des personnes avec des antécédents psychiatriques. On retrouve des sentiments de morosité, de la détresse émotionnelle ou psychologique, de l'anxiété, des symptômes dépressifs, des flashbacks ou HPPD (*Hallucinogen persisting perception disorder*), des épisodes psychotiques, des épisodes maniaques, des idées suicidaires, des traumatismes ou des risques de PTSD (post-traumatic stress disorder) (Barbic et al., 2020; Bathje et al., 2021; Breeksema et al., 2022; Evans et al., 2023; Holze et al., 2024; Kavenská & Simonová, 2015; Rubin-Kahana et al., 2021; Szmulewicz et al., 2015; Vogt et al., 2023).

IV) Set & Setting

A) Définition et Histoire

Le concept de « Set and Setting » souligne l'influence des variables extra-pharmacologiques sur les effets des psychédéliques. Il peut être traduit par : « dispositions individuelles et contextuelles ». Popularisé en 1964 par Timothy Leary, ce terme distingue deux facteurs. Le *set* correspond aux dispositions de l'individu, incluant son état d'esprit, sa préparation, sa personnalité, ses connaissances, son humeur. Le *setting* correspond aux dispositions contextuelles, c'est-à-dire à l'environnement, au lieu, aux interactions sociales, et plus largement au contexte socioculturel dans lequel se déroule la consommation. Timothy Leary, Richard Alpert et Ralph Metzner ont diffusé ce terme au grand public dans leur livre *The Psychedelic Experience*. Ce manuel fournit des conseils pour se préparer à une expérience psychédélique en décrivant les substances et les doses appropriées, les techniques de préparation, la gestion du contexte et les soins à apporter les jours après la séance (Leary et al., 1964). Ainsi selon ce concept, une bonne préparation individuelle et contextuelle permettrait de vivre une expérience positive, tandis qu'un manque de préparation ou un contexte inconfortable conduirait à une expérience confuse et désagréable (Borkel et al., 2024).

Ce terme permet de condenser des informations déjà établies. L'influence de facteurs extra-pharmacologiques sur l'état psychique des consommateurs de psychotropes était déjà reconnue. Par exemple, des membres du club des Hashischins comme Théophile Gautier, Charles Baudelaire, Jacques Joseph Moreau de Tours, Alexandre Dumas ou encore Victor Hugo se livraient à des expériences avec de la résine de cannabis ingérée et exploraient ces états modifiés de conscience à visée artistique et scientifique (Hartogsohn, 2017). Le médecin Jacques Joseph Moreau de Tours soulignait déjà l'importance du contexte, du lieu, mais également des paroles, des objets dans les effets du haschich sur le vécu émotionnel. Il mettait aussi en avant l'importance de l'influence de la musique qui modulait l'expression de divers sentiments :

« La musique la plus grossière, les simples vibrations des cordes d'une harpe ou d'une guitare vous exaltent jusqu'au délire ou vous plongent dans une douce mélancolie. J'ai constaté ces effets sur plusieurs personnes. J'ai été témoin de leurs cris de joie, de leurs chants et aussi de leurs larmes et de leurs lamentations, de leur profond abattement ou de leur folle gaieté, suivant le mode harmonique dont on frappait leurs oreilles. » (Moreau, 1845).

À partir des années 1950, les représentations médicales concernant les substances psychédéliques étaient variables, ce qui entraînait des utilisations et des contextes d'administrations diversifiés. Par exemple, l'utilisation des psychédéliques comme agents psychotomimétiques, c'est-à-dire mimant la psychose, se faisait souvent sans le consentement des patients, sans préparation du contexte et sans accompagnement particulier (Hartogsohn, 2017). Dans certains cas, ces substances étaient administrées à fortes doses, sans préparation ni mise en place d'un environnement rassurant, dans l'objectif de réaliser des thérapies « de choc », des « cures de dégoût », pour le traitement de l'homosexualité (Dubus, 2020).

À l'inverse, d'autres thérapeutes utilisaient ces substances comme outils psychothérapeutiques en prenant soin des éléments entourant la consommation. Dès 1958, aux États-Unis, Betty Eisner proposait un cadre agréable pour l'administration des psychédéliques pour le traitement de l'anxiété ou de la dépression. Cette approche incluait une augmentation progressive des doses sur plusieurs sessions pour limiter l'anxiété et permettre au patient d'explorer son état psychique en confiance. Les séances se déroulaient dans une pièce agréable et décorée, avec le patient allongé sur un divan et accompagné par le thérapeute. De la nourriture était disponible, de la musique relaxante était diffusée, et divers outils pour amplifier l'expérience. Un miroir pouvait être utilisé pour travailler sur les troubles de l'identité, des photos de famille pour le travail sur le passé, et à la fin des séances le patient était invité à peindre et dessiner ce qu'il souhaitait. Eisner considérait qu'il était important pour le thérapeute de comprendre l'état inhabituel et hautement subjectif que vivait le patient, en se livrant à des auto-expérimentation avec des doses croissantes de LSD (B. G. Eisner & Cohen, 1958). Plus tard, elle élargit le concept de set & setting pour y inclure la notion de « matrice » représentant l'environnement du patient avant et après la session. Cela correspond à son lieu de vie, son entourage, sa famille ainsi qu'à son origine socio-

culturelle. Bien que les variables de la séance puissent être modifiées, la matrice est plus difficile à influencer mais reste essentielle à considérer. Globalement, Eisner propose des recommandations pour les thérapeutes, telles que l'importance des expériences personnelles, la mise en place d'une relation de confiance avec le patient, une attitude de non jugement et d'empathie. Elle insiste également sur la préparation du sujet (clarifier ses attentes, se libérer des contraintes du quotidien, faire le vide, se renseigner) et de l'espace (décoration, objets du patient, plantes, musique) ainsi que sur l'implication de l'entourage lorsque cela est possible (B. Eisner, 1997).

Au cours des années 60, le concept de set & setting s'est popularisé hors du milieu clinique. Avec le mouvement hippie, la consommation de LSD s'est répandue avec les techniques de set & setting utilisées pour des personnes vivant des expériences difficiles. Certains groupes de musique ou d'artistes ont cherché à orienter les effets psychotropes, en employant la musique, les décors et les lumières (Smith et al., 2014).

Plus tard, le concept de set & setting a été élargi à d'autres substances pour souligner que les facteurs pharmacologiques ne sont pas les seuls à influencer le développement d'une consommation à risque ou d'une addiction. Les facteurs individuels et environnementaux jouent également des rôles importants (Zinberg, 1984).

B) Cérémonie d'ayahuasca, extraits d'étude ethnographique

Les usages de substances psychédéliques sont variés et protéiformes. Les cadres dans lesquels se placent ces consommations sont également diversifiés. Par exemple, les règles imposées par un chamane d'une communauté amazonienne diffèrent grandement des manières d'utiliser les psychédéliques en France. Malgré des objectifs souvent différents, certains aspects du set & setting sont constants à travers ces différents usages. La musique, par exemple, est presque systématiquement présente ainsi que d'autres stimulations sensorielles et des interactions sociales. Au sein des essais cliniques, le set et le setting tente de se rapprocher d'une neutralité et d'une reproductibilité entre les individus. Cependant les

dispositifs varient : certains essais mettent en place des décorations, de la musique, des phases de préparation et d'intégration, tandis que d'autres limitent au maximum les influences non pharmacologiques dans le but d'isoler l'effet de la substance.

Au cours du 20^e siècle, l'usage d'ayahuasca s'est développé en Amérique du Sud et s'est progressivement étendu à l'international. Les pratiques ont évolué et se sont adaptées à de nouveaux publics. Malgré son interdiction en France, des usages d'ayahuasca existent et s'organisent le plus souvent au sein de cérémonies supervisées par des facilitateurs, des encadrants ayant une expérience importante de la substance, en suivant des rituels codifiés, dans une approche thérapeutique, spirituelle ou de développement personnel (Gearin & Labate, 2018; Kaasik & Kreegipuu, 2020; Luna, 2011).

Nous proposons ici d'analyser le set & setting retrouvé dans le cadre de certaines cérémonies d'ayahuasca se déroulant en France. Les données proviennent d'un terrain ethnographique, réalisé pour mon mémoire de master 2 en anthropologie – ethnologie, soutenu en octobre 2021 à l'École des Hautes Études en Science Sociale. En suivant la méthodologie qualitative pratiquée en anthropologie, des entretiens ont été réalisés avec les participants et les organisateurs, un journal de terrain a été tenu, et une observation participante a été réalisée tout le long de l'étude. Parmi les objectifs de ce mémoire figurait l'étude du rituel avec ses fonctions, son efficacité, ses outils et les interactions à l'œuvre. Les aspects de l'ordre de la spiritualité et des croyances ont également été étudiés.

Ces séjours de 4 jours, composés de 3 cérémonies de consommation de consommation d'ayahuasca, sont organisés au sein d'un dispositif structuré. La maîtrise des facteurs influençant et optimisant le vécu des patients pour une recherche globale d'efficacité est recherchée et travaillée. Les dispositions individuelles, incluant les phases de préparation et d'intégration, ainsi que les dispositions contextuelles et les différents outils du rituel, sont détaillées.

1) Set : Dispositions individuelles

Préparation

Les participants aux cérémonies commencent à se préparer plusieurs semaines à mois avant le séjour. Ils se renseignent auprès d'autres personnes, lisent des livres sur le sujet, regardent des documentaires, dans l'objectif d'accroître leur connaissance sur la potentielle expérience à venir. La prise de décision est souvent un processus long et certains attendent le moment opportun avant de s'engager. Avant l'inscription, certains documents rédigés par les organisateurs sont partagés pour présenter le séjour et l'approche proposée. Une fois la décision prise par l'individu de participer à un séjour, il en informe les organisateurs en expliquant sa démarche, puis il reçoit de nouveaux documents qui précisent les aspects pratiques dont les diètes à suivre. Une diète de huit jours est suivie avant de participer au séjour. Elle consiste notamment en l'éviction d'un certain nombre d'aliments, de sel, de sucre, d'utilisation de psychotropes, de certains médicaments et de relations sexuelles. Elle a des fonctions physiques, pharmacologiques, mais également psychologiques. Au cours de la diète les motivations sont affinées, des intentions de travail particulières commencent à émerger. Les motivations à participer à de tels séjours sont variées. Néanmoins, trois principales fonctions ont été relevées dans ce travail ethnographique. Le soin est la motivation la plus représentée, pour des personnes souhaitant aller mieux, soulager des troubles physiques ou psychiques. D'autres personnes viennent dans un but de réflexion, pour considérer d'autres façons d'appréhender leur quotidien ou dans une recherche d'exploration psychique. Enfin la motivation la moins représentée concerne la curiosité, des personnes venant sans objectif clairement identifié mais souhaitant découvrir l'ayahuasca en étant accompagné. Les participants peuvent se rendre au séjour en covoiturage. Outre la réduction des frais, cela permet de faire connaissance avec les autres participants.

Séjour

À leur arrivée, les participants s'installent dans l'espace de cérémonie et organisent leur espace personnel. Certains apportent des objets personnels (pierres, photos, bijoux) qu'ils placent sur l'autel central. Ils déposent ensuite un morceau de papier contenant leur intention sous leur bougie personnelle. Des entretiens individuels sont organisés. C'est l'occasion pour les participants de discuter de leurs motivations, de leurs problèmes personnels, de leurs attentes ou de leurs peurs. Une fois les entretiens terminés, un rituel est effectué. En suivant des pratiques issues de certaines cultures amazoniennes, le rituel consiste à ingérer du tabac macéré, ou à appliquer un

venin de grenouille appelé kambo. Cette étape, réalisée au début du séjour, est à visée psychologique et physique et prépare le groupe. Avant la cérémonie, une session de méditation individuelle est proposée le premier soir, tandis qu'une médiation collective est proposée le second soir. Un discours général présente le déroulé de la cérémonie et la posture à adopter. La cérémonie débute à la nuit tombée. Lors du service d'ayahuasca, chaque participant est appelé individuellement. Les membres de l'équipe questionnent l'état de l'individu avant de le servir. Après avoir bu, le participant s'installe dans son espace personnel et attend les effets. À la fin du séjour un repas partagé et convivial est organisé, où les restrictions de diète sont levées.

Intégration

Le lendemain de chaque cérémonie, des cercles de parole sont organisés. Chaque personne, participant ou membre de l'équipe, est invitée à partager son expérience de la nuit précédente, ses visions, ses prises de conscience, et ses attentes pour la prochaine cérémonie. Une post-diète persiste 8 jours après la dernière cérémonie mais est plus légère que la première. Au cours de cette période, un membre de l'équipe reprend contact avec le participant pour faire un suivi.



Figure 10: Autel, au centre de l'espace de cérémonie. Sous les neuvaines, qui brûleront pendant tout le séjour et seront la seule source de lumière pendant la cérémonie, se trouvent des morceaux de papier avec les intentions des participants notés dessus. Au niveau de l'autel se trouvent des végétaux, des pierres, des instruments de musique, des objets personnels.

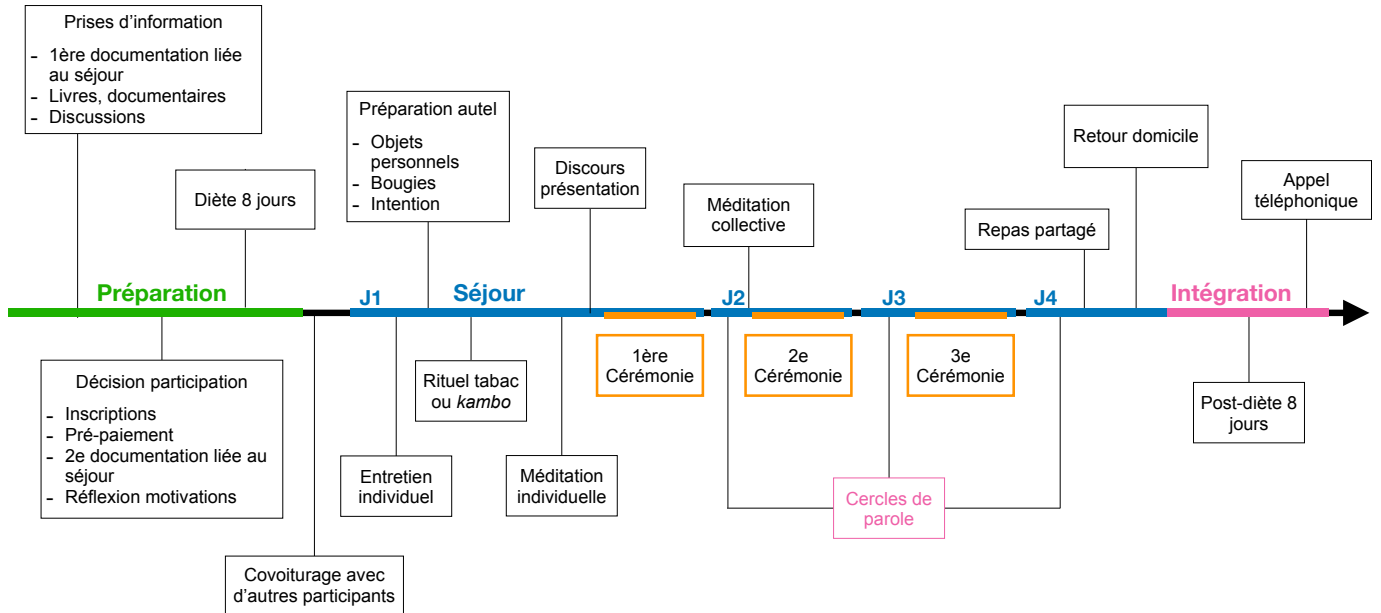
2) Setting : Dispositions contextuelles

Les séjours étudiés se déroulent généralement à la campagne. À l'arrivée, les interactions sociales sont chaleureuses, les participants se rencontrent et font connaissance avec l'équipe organisatrice. La salle de cérémonie est décorée, un autel central est constitué de plantes et d'objets personnels, les bougies éclairent la pièce. À la tombée de la nuit, la cérémonie débute par un rituel d'ouverture. Les participants observent en silence ou méditent, éclairés par les bougies de l'autel. Le service d'ayahuasca est codifié, le participant est entouré de plusieurs membres de l'équipe qui effectuent des gestes rituels, soufflent du tabac, vaporisent des parfums, et prononcent des paroles bienveillantes. Après le service, un temps de recueillement est proposé, puis avec les premiers effets la musique commence. Les chants sont accompagnés d'instruments mélodiques et rythmiques. Les musiques rythment la cérémonie, offrent du soutien dans les moments difficiles, guident les expériences des participants. Tout au long de la cérémonie, les membres de l'équipe interagissent avec

les participants pour s'assurer de leur bien-être. Différents outils rituels, tels que le tabac, la sauge, le palo santo, des massages, des paroles sont utilisés pour soutenir les participants en cas de besoin. Des soins individuels ritualisés sont également effectués chaque soir. Ils sont destinés à une personne mais impactent le groupe. Ils incluent des stimulations sensorielles et émotionnelles fortes avec des chants, des massages, l'application de parfums, des paroles énoncées spécifiques aux besoins de chaque personne. À la fin de la nuit, la cérémonie se termine avec un rituel de clôture. Pendant le reste du séjour, les participants peuvent se promener, écrire, lire, ou échanger sur leurs expériences avec les autres participants ou les membres de l'équipe.

Cet exemple d'organisation de cérémonies souligne la maîtrise d'un certain nombre de variables encadrant les expériences d'ayahuasca. Le set & setting élaboré ici comprend plusieurs phases. La préparation individuelle commence plusieurs semaines avant le séjour et passe par des éléments physiques et psychologiques. Sur place, l'environnement est propice au calme, à la méditation et au développement de relations amicales. L'entretien individuel offre au patient une posture réflexive. Les cérémonies codifiées sont constituées de nombreux outils permettant d'agir sur la perception et le vécu des participants. Enfin des cercles de parole et des temps d'intégration permettent aux participants de prendre du recul et d'échanger à propos de leur vécu. Le cadre ainsi constitué offre un environnement sécurisé où les risques peuvent être gérés et les bénéfices maximisés. Certains des éléments présentés ici peuvent servir à une réflexion concernant le développement des thérapies psychédéliques avec une gestion optimale des variables du Set & Setting.

Set : Dispositions individuelles



Setting : Dispositions contextuelles

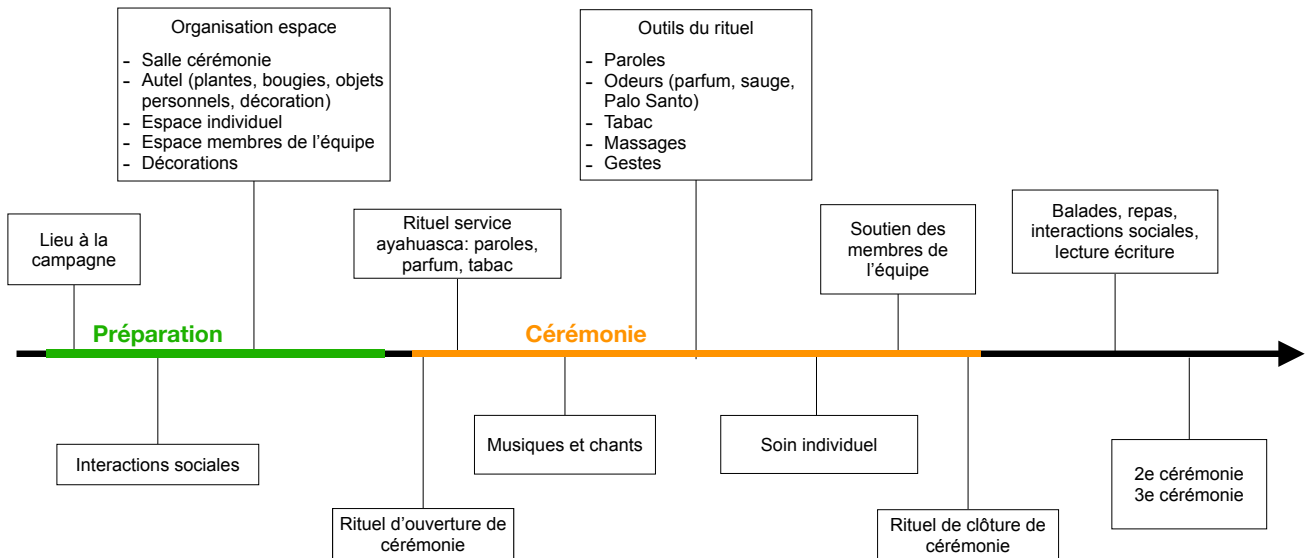


Figure 11 Exemple de Set & Setting dans un contexte néo-chamanique

C) Exemple de psychothérapie assistée par psychédéliques (PAP), entretien avec le psychiatre Alexandre Alt

En suisse, depuis 2014, les thérapies assistées par psychédéliques sont possibles. La psilocybine, le LSD, la DMT, la MDMA et la kétamine peuvent être administrés en pratique clinique. Une autorisation exceptionnelle est accordée par l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) à un médecin, pour un patient et pour une substance. Depuis 2014, entre 2000 et 3000 traitements ont été réalisés avec le LSD, la psilocybine ou la MDMA. Pour qu'un patient puisse bénéficier d'un tel traitement il doit avoir préalablement suivi plusieurs traitements sans succès et leur pathologie doit être considérée comme difficile à traiter, ce qui est par exemple le cas pour la dépression résistante aux traitements (Aicher & Gasser, 2024).

Le Dr Alexandre Alt est un médecin psychiatre diplômé en France, actuellement en exercice en Suisse. Après avoir trois années de pratique dans un hôpital suisse, il a développé une activité libérale. Depuis 2020, il s'intéresse aux thérapies psychédéliques. Il s'est d'abord formé à l'administration de kétamine puis à celle de psilocybine, en participant à différentes formations, à des congrès et à des groupes de discussions entre professionnels. Pour le moment, il n'existe pas de formation reconnue et accréditée en Suisse pour l'administration de psychédéliques. Le Dr Alt nous a fait l'honneur de répondre à des questions au cours d'un entretien que nous présentons ici.

Tout d'abord, les patients bénéficiant d'un traitement psychédélique s'inscrivent dans une psychothérapie avec le Dr Alt durant plus de trois mois. Il y a souvent une première administration réalisée avec de la kétamine, puis dans un second temps, en cas d'échec, une administration de MDMA ou de psilocybine est envisagée. Cela laisse le temps pour « connaître le patient, faire la demande à l'OFSP, et réaliser des bilans bio et cardio ». Interrogé sur les doses et l'approche thérapeutique il nous répond qu'il privilégie une approche psycholytique, avec des doses modérées, favorisant l'aspect psychothérapeutique. Plusieurs séances peuvent parfois être prescrites aux patients. Outre les aspects d'indication thérapeutiques et de contre-

indications qui sont observées par le Dr Alt, nous l'avons questionné sur le set & setting qu'il met en place.

Préparation

Une phase de préparation précède la session d'administration. Une consultation est prévue pour informer le patient sur les effets de la substance et pour définir les objectifs thérapeutiques. Un temps de discussion est également prévu avec la psychologue qui sera présente le jour de la séance.

« Je fais au moins une consultation d'explication sur ce qui se passe quand on prend des psychédéliques. Il y a comme ça un narratif auquel le patient puisse se raccrocher. Cette séance de préparation est aussi centrée sur le travail d'intention, qu'est-ce qu'on essaye de faire bouger ».

Cette consultation peut également être l'occasion d'aborder la question de la spiritualité du patient ou de ses représentations métaphysiques. Au cours des expériences psychédéliques, parfois mystiques, ces thématiques peuvent survenir :

« Dans la phase de préparation, il y a une partie d'entretien sur la métaphysique du patient. Finalement, c'est quelque chose qu'on pose assez peu dans un cabinet de psy. »

Ce temps d'échange est complété par un document contenant diverses informations que le patient peut ramener chez lui :

« Il y a aussi un petit fascicule de consentement éclairé, qu'ils ont chez eux, qu'ils peuvent annoter, qui sert de support quand ils ont des questions qu'ils n'ont pas forcément eu l'idée de poser pendant la consultation, qu'ils puissent la poser au calme, qu'ils puissent en discuter avec leurs conjoints aussi. C'est important d'impliquer les conjoints ».

Il est intéressant de noter que la première administration de kétamine peut aussi être considérée comme une phase de préparation. Celle-ci a eu lieu quelques semaines auparavant et permet au patient d'expérimenter un état de conscience modifiée et d'en discuter avec le psychiatre :

« Sachant que c'est une expérience qui est bien moins confrontante, donc, ça permet déjà de se familiariser. Dans la grande majorité, les patients n'ont aucune expérience de psychédélique voire même aucune expérience de psychotropes. Donc, se familiariser à une phénoménologie différente du quotidien, c'est une préparation. ».

Enfin, quelques jours avant la séance psychédélique, une forme de diète est proposée.

Il est demandé aux patients de veiller à réduire leurs différentes consommations :

« La veille ou l'avant-veille, essayez déjà de commencer à manger un peu moins gras, diminuer l'alcool, enfin, d'être dans ce processus déjà réflexif par rapport aux habitudes du quotidien ».

Séance

Le jour de la séance, le cabinet est préparé pour accueillir le patient. En plus de la décoration habituelle qui peut être un repère familier, quelques éléments sont ajoutés : le canapé est déplié, l'éclairage est tamisé par des bougies, de l'encens est brûlé en début de matinée, des fleurs fraîches sont disposées sur la table basse. Le patient a ramené un objet personnel qui peut avoir une signification particulière et être support à la réflexion. Un moment d'échange avec le patient est prévu pour *« cristalliser l'intention »*, rappeler quelques règles, le déroulé de la séance et le consentement concernant les contacts physiques est abordé :

« Pendant l'expérience, vous pouvez avoir des perceptions corporelles modifiées. Sachez que, si je vous touche, je vous touche uniquement la main gauche et ce sera toujours en vous l'annonçant avant. En vous demandant si vous êtes d'accord ».

Après l'administration de la substance des exercices de relaxation sont proposés, notamment de respiration en attendant que les premiers effets apparaissent. Tout au long de la séance, selon les besoins, plusieurs outils sont utilisés, comme un masque oculaire, un spray de parfum aux vertus toniques, une couverture lestée offrant une forme de *« contenance »*, un bloc de feuilles pour le dessin ou l'écriture, une boule déstressante, un miroir pour observer leur reflet, des instruments de musique :

« J'ai un petit carillon et un gong que j'utilise un peu comme ce qui se fait dans les méditations zen. Quand les personnes se détournent, c'est un gong qui recentre et qui rappelle le moment qui est en train de se passer ».

La musique joue un rôle central. Un ordinateur, connecté à des enceintes, diffuse des morceaux à partir de playlists sélectionnées. Au préalable, les patients sont invités à envoyer quelques morceaux qui seront intégrés dans ces playlist :

« J'essaye d'insérer des morceaux que les patients m'ont envoyé à l'avance, quitte à travailler, à prendre d'autres versions, des coversong, etc. Pour qu'il y ait un peu une familiarité, mais aussi une étrangeté. »

La diffusion n'est pas intégralement automatisée et le choix de la musique peut varier au cours de la séance s'adapter aux besoins de l'instant et guider les émotions du patient :

« J'ai tout un système où on a différentes playlists, début de trip, soutenir une émotion joyeuse, confrontation lente, confrontation soutenue, etc. On jongle en fonction de comment on sent les choses, de comment est le patient, dans quel état il est ».

Des musiques avec un aspect émotionnel positif entraînant de la joie ne sont pas systématiquement recherchés, les émotions difficiles sont également une direction de travail :

« si on voit qu'il est dans un truc trop récréatif, très joyeux et que son intention, c'était de se confronter à un truc dur, on peut se dire qu'il y a un peu d'évitement, on lui en parle, on va mettre une musique qui peut favoriser le travail sur l'intention ».

La musique permet de « canaliser », de soutenir et de guider :

« Si le patient a quelque chose qui est trop dur, la musique permet de l'accompagner, de l'aider, de le soutenir. Ou au contraire, ça peut être quelque chose qui est distracteur et qui l'empêche d'aller vraiment vers quelque chose qu'il veut travailler. »

Par moment, pendant une dizaine de minutes la musique est arrêtée, c'est l'occasion de discuter, d'évaluer l'état émotionnel du patient ou au contraire de rechercher le silence, pour que les patients se retrouvent « face à eux-mêmes ». Parfois les moments difficiles sont intenses, les patients se sentent perdus dans l'angoisse ou la tristesse et une intervention peut être nécessaire :

« On voit dans quelle mesure ça dure, mais on les laisse aussi faire cette expérience-là. On va essayer de multiplier les modalités sensorielles. C'est là qu'on utilise, par exemple, le parfum. On va parfois juste se rapprocher physiquement, le simple fait de se rapprocher, ça va être entendu. On va prendre, des grandes inspirations, des grandes expirations. Le patient peut se caler dessus aussi. On va l'interpeller par son prénom. On va lui demander comment ça se passe. Est-ce qu'il y a des choses qu'il veut partager ? C'est là qu'on peut proposer qu'on tienne la main pour traverser ça. »

Malgré leur caractère, ces moments difficiles peuvent tout de même apporter des bénéfices :

« Le patient a fait une crise d'angoisse, il se confrontait à la mort. Et ça lui a permis, en fait, de complètement régler ses angoisses de mort et son rapport à la mort qui faisait qu'il consommait, il avait d'énormes prises de risques. »

Les éventuels bénéfices d'une telle expérience pourront être consolidés au cours d'un travail d'intégration pour pouvoir « mettre du sens » sur l'expérience.



Figure 12 : Photographies de l'intérieur du cabinet de consultation.
 À gauche, cabinet en temps normal. À droite, cabinet lors d'une séance d'administration de psychédélique

Intégration

Le processus d'intégration débute dès la fin de la séance. Lorsque les effets s'estompent, un moment de discussion plus soutenu est proposé :

« L'intégration, dans le sens de la réflexivité par rapport à l'expérience vécue et les changements que ça peut amener, ça commence déjà le jour de la séance. »

Cette intégration débute à la fin de la séance, se prolonge lors de la consultation suivante, mais elle a également lieu chez le patient, par l'utilisation de l'écriture, du dessin, par la discussion avec ses proches. Malgré des changements potentiels que peuvent amener la séance, il est recommandé de ne pas prendre de décision trop importantes les jours suivants. Un arrêt de travail peut être prescrit pour prendre le temps :

« s'il y a besoin je prescris un arrêt de travail de 2, 3, 4 ou 5 jours, c'est des patients qui peuvent mettre du temps avant d'atterrir donc, comme ça ils n'ont pas la pression de se retrouver dans des environnements qui sont parfois source de souffrance ».

A l'issue de la séance, le patient emporte une fleur qui était présente pendant son expérience. Il pourra également accéder à la playlist diffusée, ce qui lui permettra de se remémorer de ce qu'il a vécu.

Au final, cet entretien nous offre un aperçu des aspects pratiques d'une psychothérapie assistée par psychédélique. Plus précisément nous voyons certains aspects du set & setting lors de l'administration d'une substance psychédélique dans un cadre légal et avec une approche psycholytique. L'encadrement réalisé par deux professionnels est personnalisé, centré sur le patient et met à disposition de nombreux outils sensoriels. Le suivi psychothérapeutique global permet d'intégrer cette expérience dans une relation thérapeutique de confiance. L'attention portée au contexte, ainsi que les phases de préparation, et d'intégration sont cruciales pour maximiser les bénéfices thérapeutiques de l'expérience.

Nous retrouvons un certain nombre de similarités avec le set & setting étudié au sein de cérémonies d'ayahuasca. Dans les deux cas, un intérêt est porté sur les différentes phases, comme la phase de préparation, où le travail commence avec l'implication des patients, notamment en se renseignant et en réduisant leurs consommations. La phase d'intégration est également mise en avant avec une place importante pour la parole, la possibilité de ramener des objets chez soi et en favorisant des activités permettant l'expression et le souvenir des éléments de l'expérience, pour y apporter du sens. Dans les deux contextes, la musique joue un rôle central, en guidant les émotions des patients, les amplifiant ou les apaisant. Des outils comme les parfums, la posture des encadrants, ou le contact physique réassurant sont également présents, permettant d'agir sur la perception des patients notamment lors de vécus psychologiques difficiles. La présence de plusieurs personnes, pouvant entrer en interaction avec le patient est également commun aux deux approches.

Le développement d'essais cliniques sur les psychédéliques souligne la nécessité d'un encadrement adéquat, sécurisé et éthique. Ces exemples de set & setting élaborés offrent des pistes de réflexion sur la façon d'intégrer ces substances et ces pratiques dans une pratique clinique plus large.

V) Effets du Set & Setting

A) Set & Setting et phénoménologie

Le concept de set & setting fait référence aux variables extra-pharmacologiques qui influencent l'expérience psychédélique. Ainsi, d'après sa définition, certaines variables permettraient de moduler l'expérience pour induire des expériences agréables ou désagréables. Au sein des différents set & setting précédemment abordés, nous avons vu qu'un certain nombre de variables sont maîtrisées pour agir sur les expériences des individus. Les connaissances concernant ces influences sont empiriques et se transmettent au travers de rituels et de pratiques diverses. L'étude de ces facteurs est essentielle pour comprendre les mécanismes de modulation de ces effets. Ceci est d'autant plus important dans le cadre d'essais cliniques qui se développent avec les psychédéliques.

Le contexte de consommation semble agir sur les effets des psychédéliques. Cette influence a notamment été remarquée en 1962, lorsque des étudiants en théologie de l'université de Boston ont participé à un essai randomisé en double aveugle sous la supervision de Walter Pahnke et du Dr Timothy Leary. Dans la chapelle de l'université, le jour du vendredi saint, 10 étudiants ont reçu 30 mg de psilocybine et 10 autres un placebo. Les résultats montrent que les étudiants ayant reçu de la psilocybine ont vécu plus d'expériences qualifiées de mystiques. Cet essai a permis le développement de l'échelle MEQ30. Le contexte religieux de la chapelle ainsi que le profil des étudiants spécialisés en étude des religions ont probablement joué un rôle significatif dans le développement et la caractérisation de ces expériences mystiques (Doblin, 1991). La consommation de psychédéliques en groupe a également un impact en influençant les expériences vécues, entraînant des effets de groupe tels que la synchronie émotionnelle. De plus, elle semble augmenter les scores de bien-être (Kettner et al., 2021).

Une étude ultérieure a confirmé que l'utilisation de psychédéliques chez des personnes s'identifiant à une religion ou consommant dans un but spirituel ou religieux est positivement associée à la probabilité de survenue d'une expérience mystique.

L'intention de la consommation et les croyances du consommateur vont donc influencer la qualité de l'expérience vécue (Neitzke-Spruill & Glasser, 2018). D'autre part, la psychologie de l'individu, évalué par les traits de personnalité est également un facteur déterminant de la phénoménologie de l'expérience. Par exemple, des traits de personnalité tels que « l'absorption », « l'ouverture », « l'acceptation » ou « l'abandon » sont plus susceptibles de produire des expériences mystiques (Aday et al., 2021). Une autre étude souligne également que le trait de personnalité « absorption », ainsi qu'une préparation adéquate avec l'élaboration d'une intention claire peut influencer l'effet psychotrope en induisant plus d'effets visuels et plus de probabilité d'expérience mystique (Haijen et al., 2018).

La musique est un autre facteur essentiel. Elle est présente dans de nombreux contextes de consommation de psychédéliques. Elle est retrouvée sous forme d'*icaros* au sein de cérémonies d'ayahuasca en Amazonie, dans les rituels mazatèques de consommation de champignon, ou dans les cérémonies de peyotl de la Native American Church. La musique a également sa place au sein de nombreux essais cliniques portant sur les psychédéliques qui utilisent des playlists pour accompagner les patients. Les psychédéliques peuvent amplifier la sensibilité à la musique et plus particulièrement certaines émotions comme des sentiments d'émerveillement, de tendresse ou de transcendance (Kaelen et al., 2015). Des types de musique peuvent également influencer les effets psychotropes. Des structures particulières, des styles, des sonorités, comme des musiques basées sur des harmoniques induisent des scores plus élevés d'expérience mystique que de la musique classique occidentale (Strickland et al., 2021). Ces vécus émotionnels influencés par différents types de musique peuvent notamment être expliqués au niveau fonctionnel avec l'imagerie cérébrale. Par exemple, une étude a montré que le LSD couplé à de la musique augmente la connectivité entre le cortex parahippocampique et le cortex visuel. Cette connectivité accrue pourrait participer à l'accroissement des émotions, des visions ainsi qu'aux expériences de synesthésie induites par le LSD (Kaelen et al., 2016)

Par le contrôle de différentes variables, ces études récentes, permettent de confirmer les intuitions à propos de l'influence du set & setting sur la phénoménologie des expériences psychédéliques. La préparation de l'individu avec l'élaboration d'une intention, ses traits de personnalité, le contexte de consommation, ainsi que la

musique peuvent moduler les effets en augmentant les effets visuels ou la survenue d'expériences mystiques.

B) Set & Setting pour une réduction des risques

Comme nous l'avons vu, les psychédéliques présentent plusieurs effets indésirables, de nature somatique et psychologique. Ils peuvent par exemple développer de l'anxiété, de la peur, ou de la tristesse. Ces expériences difficiles peuvent être liés au contexte qui favorise leur survenue, ou au contraire qui les atténue.

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de développement d'expériences difficiles ou stressantes. Une mauvaise préparation, un état d'esprit négatif, un manque de soutien, un environnement social désagréable, une dose trop importante, un évènement de vie majeur avant l'expériences ou encore un environnement physique désagréable peuvent entraîner des effets indésirables psychologiques, qui dans certains cas, se prolongent pendant plusieurs jours et nécessitent une aide (Simonsson et al., 2023). Une autre étude confirme qu'un manque de confort physique et de soutien social est associé à un plus grand risque d'expériences difficiles (Carbonaro et al., 2016). L'âge est également un facteur à considérer avec une plus grande anxiété observée chez les jeunes consommateurs (Studerus et al., 2012).

La gestion du set & setting est essentielle pour limiter la survenue d'expériences difficiles ou anxiogènes. L'échelle SQAE (*Setting Questionnaire for the Ayahuasca Experience*) a récemment été développée pour permettre d'évaluer les variables propres au setting de l'ayahuasca. Des interactions sociales positives, une confiance envers les encadrants, la présence de décoration, l'infrastructure, le confort, et les instructions claires sont des facteurs associés à la diminution des scores d'expériences difficiles (Pontual et al., 2022). Une préparation individuelle ainsi qu'une intention de consommation dirigée vers des objectifs récréatifs, diminue également le risque de développer une expérience difficile (Haijen et al., 2018). Des effets indésirables psychologiques avec les psychédéliques peuvent parfois être durables. Cependant, une connaissance des doses administrées, peu de difficultés pendant

l'expérience aigue, et un cadre supervisé permettent de limiter la durée ou l'intensité des effets indésirables psychologiques (Evans et al., 2023)

L'utilisation des psychédéliques en pratique clinique limite certains effets indésirables. Une sélection des patients avec l'exclusion des patients à risque, une préparation, une supervision adéquate, et une phase d'intégration, offrent un cadre qui optimise la sécurité. Par exemple, sur plus de 1000 administrations réalisées en contexte clinique, seuls 9 évènements indésirables graves ont été rapportés (Romeo et al., 2024). Cependant, certaines interventions médicales comme des examens d'imagerie cérébrale peuvent augmenter l'anxiété (Studerus et al., 2012).

De plus, les psychédéliques tendent à augmenter la suggestibilité ce qui peut placer les patients dans une position de vulnérabilité (Carhart-Harris et al., 2015; Meikle et al., 2024) et favoriser les risques d'abus (Meikle et al., 2024; van Elk & Fried, 2023). L'expérience sous psychédélique peut être façonnée par le contexte, pouvant entraîner des problèmes de suggestibilité, avec la création de faux-souvenirs, une transmission de croyances, ouvrant la porte à des manipulations mentales (Dupuis, 2018a; Timmermann et al., 2022). Le développement d'un cadre éthique pour la supervision psychédélique est crucial pour les utilisations futures (Aicher & Gasser, 2024; Gorman et al., 2021).

C) Set & Setting pour une maximisation des bénéfices

Certaines études récentes portant sur de larges populations ont tenté d'analyser des variables du set & setting présentes lors de consommation de psychédéliques et associées à des améliorations des scores de bien-être. Plusieurs variables ont été identifiées comme par exemple le fait de se sentir à l'aise au cours de la consommation (Haijen et al., 2018). La motivation au développement personnel, un contexte naturel, un accompagnement (Borkel et al., 2024) ainsi que des activités de préparation, comme le yoga, une consultation psychologique ont également montré une association avec une amélioration des scores de bien-être (Perkins et al., 2021). Ces résultats suggèrent que les effets thérapeutiques des psychédéliques pourraient être amplifiés par la gestion des variables extra-pharmacologiques.

Cependant ces études sont observationnelles et rétrospectives. Elles montrent des associations mais sans établir de relations causales. A l'avenir, des essais contrôlés plus rigoureux, pourraient permettre d'évaluer l'impact du set & setting sur les effets thérapeutiques des psychédéliques. Il est intéressant de noter que des liens peuvent être établis entre les effets placebo et le set & setting. Les psychédéliques pourraient amplifier les effets du contexte et des attentes, notamment par le biais de la suggestibilité augmentée (Dupuis & Veissière, 2022; Pronovost-Morgan et al., 2023). Cela soulève la question de la variabilité de l'efficacité selon les contextes et les patients.

L'état d'hyperconnectivité cérébrale induit par les psychédéliques stimulerait la connectivité de certains réseaux neuronaux, ce qui faciliterait la réorganisation des circuits défaillants. Lors de cet état aigu, les variables extra-pharmacologiques pourraient renforcer la connectivité de certaines régions cérébrales et ainsi impacter l'expérience vécue. Dans un second temps, la fenêtre de plasticité induite par les psychédéliques permettrait la création de nouvelles connections neuronales qui seraient guidées par l'expérience vécue et les variables de set and setting (Lepow et al., 2023).

La recherche sur les psychédéliques est encore exploratoire, les mécanismes neuropsychopharmacologiques ainsi que les facteurs agissant sur l'efficacité thérapeutique ne sont pas encore complètement élucidés. Pour répondre aux questions soulevées par l'influence du set & setting dans la trajectoire thérapeutique et pharmacologique, des études précliniques ont été menées sur rongeurs à l'occasion de mon doctorat de sciences au sein du Centre de Recherches sur la Cognition Animale. Des setting positif et négatif ont été développés et validés au laboratoire dans l'objectif d'évaluer l'influence du contexte d'administration sur les effets des psychédéliques. Des tests comportementaux, évaluant les états émotionnels des rongeurs, ont mis en évidence la capacité du psychédélique 5-MeO-DMT à induire un effet de type anti-dépresseur 24 heures après son administration. Cet effet a été majoré lors de l'administration du psychédélique au sein du setting positif. Au contraire, au sein du setting négatif, l'effet de type antidépresseur a été aboli et les souris ont développé de l'anxiété. Des analyses immunohistochimiques ont permis de caractériser les mécanismes neurobiologiques sous-jacents, comme les mécanismes

de neuroplasticité. Les résultats de ces études sont en cours de publication (Hacquet et al., 2023).

D) Optimisation du Set & Setting

L'intérêt croissant de la recherche sur les psychédéliques ainsi que l'évolution récente des législations de différents pays tels la Suisse, l'Australie et les États-Unis, laissent entrevoir un développement de l'utilisation clinique des psychédéliques pour différentes indications. Plusieurs essais cliniques de phase 3 sont en cours pour évaluer l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de la dépression (COMPASS Pathways, 2023, p. 3, 2024; Usona Institute, 2024, p. 3). Les psychédéliques pourraient redevenir médicament et réintégrer le milieu clinique. Néanmoins, les effets psychotropes aigus sont fortement fluctuants et influencés par de nombreux facteurs qui peuvent être difficilement maîtrisables. Les utilisations des psychédéliques sont variables selon les cultures, les contextes, les attentes, mais aussi selon les personnes encadrant les administrations. Au sein des essais cliniques en cours, les conditions globales d'encadrement sont très différentes. Même si l'on retrouve des constantes, par exemple l'utilisation de musique, les différences peuvent avoir des impacts importants. Les types de musique utilisés peuvent entraîner des effets psychologiques et émotionnels différents.

Cette variabilité d'effets crée un défi pour l'utilisation de ces substances. Pour répondre à l'hétérogénéité des pratiques, plusieurs recommandations concernant l'encadrement ont été publiées. Dès 1958, Eisner détaillait sa pratique en insistant sur la relation thérapeutique, la posture du thérapeute et un cadre agréable (B. G. Eisner & Cohen, 1958). En 2008, des recommandations pour la recherche psychédélique ont proposé des conditions permettant de favoriser la sécurité et l'introspection des patients (Johnson et al., 2008).. De nombreuses études récentes se sont inspirées de ces consignes Depuis, d'autres recommandations ont été publiées en se focalisant sur le processus d'intégration (Gorman et al., 2021; Greñ et al., 2023), sur la psychothérapie assistée par psychédéliques (Aicher & Gasser, 2024) ou encore sur les compétences à acquérir pour les thérapeutes administrant des psychédéliques (Phelps, 2017).

VI) Conclusion

L'histoire des usages des psychédéliques est ancienne et souligne des pratiques diverses. Ces substances présentent une pharmacologie et une phénoménologie singulière, ouvrant des possibilités pour étudier les états de conscience, la neurobiologie ou encore leur utilisation comme agents thérapeutiques. Le terme de psychoplastogène permettant de définir les capacités de ces substances à entraîner de la neuroplasticité et des modifications psychologiques pourrait se démocratiser.

Cependant, l'une des contraintes à leur développement clinique réside dans leurs effets psychologiques fluctuants en fonctions des variables extra-pharmacologiques. Le set & setting est connu et manipulé depuis longtemps mais les mécanismes précis ne sont pas encore élucidés. De plus, les effets psychologiques parfois intenses et déstabilisants peuvent induire des effets indésirables. Pour maximiser les bénéfices et réduire les risques, un encadrement adéquat est nécessaire lors d'une utilisation clinique.

Pour souligner les dérives qui ont émergées avec l'utilisation de LSD, Albert Hofmann désignai le LSD comme son enfant terrible. La crise d'adolescence a pu passer, et la médecine pourrait de nouveau se pencher sur ces substances pour les intégrer dans une pratique responsable, éthique et sécurisée.

Bibliographie

Aday, J. S., Davis, A. K., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., & Davoli, C. C. (2021). Predicting Reactions to Psychedelic Drugs : A Systematic Review of States and Traits Related to Acute Drug Effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 424-435. <https://doi.org/10.1021/acspsci.1c00014>

Aicher, H. D., & Gasser, P. (2024). Treatment Recommendations for Psychedelic-assisted Therapy. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy*. <https://sanp.swisshealthweb.ch/en/article/doi/sanp.2024.1488043038/>

Albert, B., & Kopenawa, D. (2013). *La chute du ciel : Paroles d'un chaman Yanomami*. Place des éditeurs.

Barbic, D., Fernandes, J., Eberdt, C., & Chakraborty, A. (2020). N,N-Dimethyltryptamine : DMT-induced psychosis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(9), 1961.e1-1961.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.090>

Barker, S. A. (2018). N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen : Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00536>

Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). The Challenging Experience Questionnaire : Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1279-1295. <https://doi.org/10.1177/0269881116678781>

Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2018). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences : Phenomenology and Neural Correlates. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 393-430. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474

Barsuglia, J., Davis, A. K., Palmer, R., Lancelotta, R., Windham-Herman, A.-M., Peterson, K., Polanco, M., Grant, R., & Griffiths, R. R. (2018). Intensity of Mystical Experiences Occasioned by 5-MeO-DMT and Comparison With a Prior Psilocybin Study. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02459>

Bathje, G. J., Fenton, J., Pillersdorf, D., & Hill, L. C. (2021). A Qualitative Study of Intention and Impact of Ayahuasca Use by Westerners. *Journal of Humanistic Psychology*, 00221678211008331. <https://doi.org/10.1177/00221678211008331>

Baud, S. (2017). Réappropriations mutuelles. Ayahuasca et néochamanisme péruvien internationalisé. *Drogues, santé et société*, 16(2), 15-35. <https://doi.org/10.7202/1041851ar>

Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(10), 953-962. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>

Borkel, L. F., Rojas-Hernández, J., Henríquez-Hernández, L. A., Santana Del Pino, Á., & Quintana-Hernández, D. J. (2024). Set and setting predict psychopathology, wellbeing and meaningfulness of psychedelic experiences : A correlational study. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 17(2), 165-176. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2295997>

Breeksema, J. J., Kuin, B. W., Kamphuis, J., van den Brink, W., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2022). Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA : A mixed-methods systematic review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(10), 1100-1117. <https://doi.org/10.1177/02698811221116926>

Burroughs, W. S., Ginsberg, A., Harris, O. C. G., & Ariès, T. (2008). *Les lettres du yagé*. BOURGOIS.

Butler, M., Jelen, L., & Rucker, J. (2022). Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics : If so, so what? *Psychopharmacology*, 239(10), 3047-3055. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06221-6>

Calder, A. E., & Hasler, G. (2023). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 48(1), 104-112. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01389-z>

Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms : Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1268-1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>

Carbonaro, T. M., & Gatch, M. B. (2016). Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin*, 126(Pt 1), 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : Six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : An open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138-2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>

Carhart-Harris, R. L., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>

Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A., & Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(4), 785-794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>

Cassels, B. K., & Sáez-Briones, P. (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience : Mescaline. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2448-2458. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00215>

COMPASS Pathways. (2023). *A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of COMP360 in Participants With Treatment-resistant Depression* (Clinical trial registration NCT05624268). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05624268>

COMPASS Pathways. (2024). *A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-blind, Controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Administrations of COMP360 in Participants With Treatment-resistant Depression* (Clinical trial registration NCT05711940). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711940>

- Davis, A. K., Clifton, J. M., Weaver, E. G., Hurwitz, E. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2020). Survey of entity encounter experiences occasioned by inhaled *N,N*-dimethyltryptamine : Phenomenology, interpretation, and enduring effects. *Journal of Psychopharmacology*, 026988112091614. <https://doi.org/10.1177/0269881120916143>
- de Borhegyi, S. F. (1961). Miniature Mushroom Stones from Guatemala. *American Antiquity*, 26(4), 498-504. <https://doi.org/10.2307/278737>
- de Sahagún, B. (1880). *Histoire générale des choses de la Nouvelle Espagne / par le R. P. Fray Bernardino de Sahagun ; traduite et annotée par D. Jourdanet et par Rémi Siméon*. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k56006542>
- Descola, P. (2015). *Par-delà nature et culture*. Folio.
- Deshayes, P. (2006). Les trois mondes du Santo Daime. *Socio-anthropologie*, 17-18, Article 17-18. <https://doi.org/10.4000/socio-anthropologie.451>
- Doblin, R. (1991). Pahnke's « Good Friday experiment » : A long-term follow-up and methodological critique. *Journal of Transpersonal Psychology*, 23(1), 1-28.
- Dolder, P. C., Schmid, Y., Steuer, A. E., Kraemer, T., Rentsch, K. M., Hammann, F., & Liechti, M. E. (2017). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(10), 1219-1230. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0513-9>
- Dos Santos, R. G., Grasa, E., Valle, M., Ballester, M. R., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Homs, R., Barbanoj, M. J., & Riba, J. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, 219(4), 1039-1053. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2434-x>
- Dos Santos, R. G., Osório, F. de L., Rocha, J. M., Rossi, G. N., Bouso, J. C., Rodrigues, L. S., de Oliveira Silveira, G., Yonamine, M., & Hallak, J. E. C. (2021). Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder : A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(5), 540-550. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001428>
- D'Souza, D. C., Syed, S. A., Flynn, L. T., Safi-Aghdam, H., Cozzi, N. V., & Ranganathan, M. (2022). Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 47(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01344-y>
- Dubus, Z. (2020). Utiliser les psychédéliques pour « guérir » des adolescents homosexuels ? Essai de thérapie de conversion, France, 1960. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 178(6), 650-656. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2020.04.009>
- Dubus, Z. (2021). Le traitement médiatique du LSD en France en 1966 : De la panique morale à la fin des études cliniques. *Cygne noir : revue d'exploration sémiotique*, 9, 36-62. <https://doi.org/10.7202/1091460ar>
- Dubus, Z. (2023). L'émergence des psychothérapies assistées au LSD (1950-1970). *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 181(1), 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2022.11.002>
- Dubus, Z., Grandgeorge, E., & Verroust, V. (2023). History of the administration of psychedelics in France. *Frontiers in Psychology*, 14, 1-14.
- Dupuis, D. (2018a). Apprendre à voir l'invisible. Pédagogie visionnaire et socialisation des hallucinations dans un centre chamanique d'Amazonie péruvienne. *Cahiers d'anthropologie sociale*, N° 17(2), 20. <https://doi.org/10.3917/cas.017.0020>
- Dupuis, D. (2018b). L'ayahuasca et son ombre. L'apprentissage de la possession dans un centre chamanique d'Amazonie péruvienne. *Journal de la société des américanistes*,

104(104-2), 33-63. <https://doi.org/10.4000/jsa.16320>

Dupuis, D., & Veissière, S. (2022). Culture, context, and ethics in the therapeutic use of hallucinogens : Psychedelics as active super-placebos? *Transcultural Psychiatry*, 59(5), 571-578. <https://doi.org/10.1177/13634615221131465>

Durante, Í., Dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. (2021). Risk assessment of ayahuasca use in a religious context : Self-reported risk factors and adverse effects. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 43(4), 362-369. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0913>

Eisner, B. (1997). Set, setting, and matrix. *Journal of Psychoactive Drugs*, 29(2), 213-216. <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400190>

Eisner, B. G., & Cohen, S. (1958). Psychotherapy with lysergic acid diethylamide. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 127(6), 528-539. <https://doi.org/10.1097/00005053-195812000-00006>

El-Seedi, H. R., De Smet, P. A. G. M., Beck, O., Possnert, G., & Bruhn, J. G. (2005). Prehistoric peyote use : Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), 238-242. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.022>

Evans, J., Robinson, O. C., Argyri, E. K., Suseelan, S., Murphy-Beiner, A., McAlpine, R., Luke, D., Michelle, K., & Prideaux, E. (2023). Extended difficulties following the use of psychedelic drugs : A mixed methods study. *PloS One*, 18(10), e0293349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293349>

Fauvel, B., Kangaslampi, S., Strika-Bruneau, L., Roméo, B., & Piolino, P. (2022). Validation of a French Version of the Mystical Experience Questionnaire with Retrospective Reports of the Most Significant Psychedelic Experience among French Users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 0(0), 1-10. <https://doi.org/10.1080/02791072.2022.2059796>

Garcia-Romeu, A., Barrett, F. S., Carbonaro, T. M., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2021). Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy : Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 353-361. <https://doi.org/10.1177/0269881121991822>

Gattuso, J. J., Perkins, D., Ruffell, S., Lawrence, A. J., Hoyer, D., Jacobson, L. H., Timmermann, C., Castle, D., Rossell, S. L., Downey, L. A., Pagni, B. A., Galvão-Coelho, N. L., Nutt, D., & Sarris, J. (2023). Default Mode Network Modulation by Psychedelics : A Systematic Review. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 155-188. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>

Gearin, A., & Labate, B. (2018). “*La Dieta*” *Ayahuasca and the Western reinvention of indigenous Amazonian food shamanism*.

George, D. R., Hanson, R., Wilkinson, D., & Garcia-Romeu, A. (2022). Ancient Roots of Today’s Emerging Renaissance in Psychedelic Medicine. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 46(4), 890-903. <https://doi.org/10.1007/s11013-021-09749-y>

Ghasarian, C. (2017). Altérités liminales. À propos de quelques usages contemporains de plantes psychotropes. *Drogues, santé et société*, 16(2), 55-75. <https://doi.org/10.7202/1041853ar>

Giove, R. (2022). *The Ayahuasca ritual : Peruvian national cultural heritage and its possible integration into the primary health system*.

Glennon, R. A., Titeler, M., & McKenney, J. D. (1984). Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences*, 35(25), 2505-2511. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90436-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90436-3)

Gómez-Sousa, M., Jiménez-Garrido, D. F., Ona, G., Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Bouso, J. C. (2021). Acute Psychological Adverse Reactions

in First-Time Ritual Ayahuasca Users : A Prospective Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(2), 163-171. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001343>

Gorman, I., Nielson, E. M., Molinar, A., Cassidy, K., & Sabbagh, J. (2021). Psychedelic Harm Reduction and Integration : A Transtheoretical Model for Clinical Practice. *Frontiers in Psychology*, 12, 645246. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.645246>

Gouzoulis-Mayfrank, E., Heekeren, K., Neukirch, A., Stoll, M., Stock, C., Obradovic, M., & Kovar, K.-A. (2005). Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT) : A double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 38(6), 301-311. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916185>

Greń, J., Tylš, F., Lasocik, M., & Kiraly, C. (2023). Back from the rabbit hole. Theoretical considerations and practical guidelines on psychedelic integration for mental health specialists. *Frontiers in Psychology*, 14, 1054692. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1054692>

Griffiths, R. R., Hurwitz, E. S., Davis, A. K., Johnson, M. W., & Jesse, R. (2019). Survey of subjective « God encounter experiences » : Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PloS One*, 14(4), e0214377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214377>

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer : A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>

Griffiths, R. R., Richards, W. A., Johnson, M. W., McCann, U. D., & Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 621-632. <https://doi.org/10.1177/0269881108094300>

Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268-283. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>

Grillot, T. (2021). La Native American Church, l'anthropologie états-unienne et le peyote. *Bérose - Encyclopédie internationale des histoires de l'anthropologie*. <https://hal.science/hal-03504073>

Grinspoon, L. (1981). LSD Reconsidered. *The Sciences*, 21(1), 20-23. <https://doi.org/10.1002/j.2326-1951.1981.tb01901.x>

Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>

Hacquet, R., Mouldous, L., Roussin, A., & Guiard, B. (2023). Influence of the context of administration in the anxiolytic and antidepressant-like effects of the psychedelic 5-MeO-DMT. *Neuroscience Applied*, 2, 103380. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103380>

Haijen, E. C. H. M., Kaelen, M., Roseman, L., Timmermann, C., Kettner, H., Russ, S., Nutt, D., Daws, R. E., Hampshire, A. D. G., Lorenz, R., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Predicting Responses to Psychedelics : A Prospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00897>

Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2011). Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*, 61(3), 364-381. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.017>

- Halpern, J. H., Sherwood, A. R., Hudson, J. I., Yurgelun-Todd, D., & Pope, H. G. (2005). Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biological Psychiatry*, 58(8), 624-631. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.038>
- Hamayon, R. (2015). *Le chamanisme : Fondements et pratiques d'une forme religieuse d'hier et aujourd'hui*. (1er édition). Eyrolles.
- Hartogsohn, I. (2017). Constructing drug effects : A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*, 3, 2050324516683325. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>
- Heim, R., & Wasson, G. (1958). Les champignons hallucinogènes du Mexique— Etudes ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. *Archives du Muséum national d'Histoire naturelle, 7ème série*, 6(1), 1-445.
- Hirschfeld, T., Prugger, J., Majić, T., & Schmidt, T. T. (2023). Dose-response relationships of LSD-induced subjective experiences in humans. *Neuropsychopharmacology*, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01588-2>
- Hirschfeld, T., & Schmidt, T. T. (2021). Dose–response relationships of psilocybin-induced subjective experiences in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 384-397. <https://doi.org/10.1177/0269881121992676>
- Hofmann, A. (2003). *LSD mon enfant terrible*. L'Esprit Frappeur.
- Holze, F., Singh, N., Liechti, M. E., & D'Souza, D. C. (2024). Serotonergic Psychedelics : A Comparative Review of Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Binding Profile. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(5), 472-489. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.01.007>
- Hovmand, O. R., Poulsen, E. D., Arnfred, S., & Storebø, O. J. (2023). Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine : A systematic review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(7), 649-659. <https://doi.org/10.1177/02698811231180276>
- Huxley, A. (2001). *Les portes de la perception*. 10 X 18.
- Istvan, M., Bresdin, V., Mainguy, M., Laigo, P., Grall-Bronnec, M., Eudeline, V., Guillet, J.-E., Guillo, M., Babonnaud, L., Jolliet, P., Schreck, B., & Victorri-Vigneau, C. (2023). First results of the French OCTOPUS survey among festival attendees : A latent class analysis. *Harm Reduction Journal*, 20(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12954-023-00770-5>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55-60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human Hallucinogen Research : Guidelines for Safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 603-620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Kaasik, H., & Kreegipuu, K. (2020). Ayahuasca Users in Estonia : Ceremonial Practices, Subjective Long-Term Effects, Mental Health, and Quality of Life. *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(3), 255-263. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1748773>
- Kaasik, H., Souza, R. C. Z., Zandonadi, F. S., Tófoli, L. F., & Sussulini, A. (2021). Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *Journal of Psychoactive Drugs*, 53(1), 65-75. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1815911>
- Kaelen, M., Barrett, F. S., Roseman, L., Lorenz, R., Family, N., Bolstridge, M., Curran, H. V., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology*, 232(19), 3607-3614. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4014-y>
- Kaelen, M., Roseman, L., Kahan, J., Santos-Ribeiro, A., Orban, C., Lorenz, R., Barrett, F. S., Bolstridge, M., Williams, T., Williams, L., Wall, M. B., Feilding, A.,

- Muthukumaraswamy, S., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. (2016). LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 26(7), 1099-1109. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.018>
- Kavenská, V., & Simonová, H. (2015). Ayahuasca Tourism : Participants in Shamanic Rituals and their Personality Styles, Motivation, Benefits and Risks. *Journal of Psychoactive Drugs*, 47(5), 351-359. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1094590>
- Kettner, H., Rosas, F. E., Timmermann, C., Kärtner, L., Carhart-Harris, R. L., & Roseman, L. (2021). Psychedelic Communitas : Intersubjective Experience During Psychedelic Group Sessions Predicts Enduring Changes in Psychological Wellbeing and Social Connectedness. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 623985. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623985>
- Knight, A. R., Misra, A., Quirk, K., Benwell, K., Revell, D., Kennett, G., & Bickerdike, M. (2004). Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 370(2), 114-123. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0951-4>
- Kyzar, E. J., & Denfield, G. H. (2023). Taking subjectivity seriously : Towards a unification of phenomenology, psychiatry, and neuroscience. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 10-16. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01891-2>
- Labate, B., & Jungaberle, H. (2011). *The Internationalization of Ayahuasca*.
- Labate, B., & Pacheco, G. (2011). The historical origins of Santo Daime : Academics, adepts and ideology. In *The internationalization of Ayahuasca, 2011, ISBN 978-3-643-90148-4, págs. 71-84* (p. 71-84). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5405610>
- Lawrence, D. W., Carhart-Harris, R., Griffiths, R., & Timmermann, C. (2022). Phenomenology and content of the inhaled N, N-dimethyltryptamine (N, N-DMT) experience. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11999-8>
- Leary, T., Metzner, R., & Alpert, R. (1964). *The Psychedelic Experience : A Manual Based on the Tibetan Book of the Dead*. University Books.
- Lepow, L., Morishita, H., & Yehuda, R. (2023). Critical Period Plasticity as a Framework for Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 21(3), 329-336. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.23021012>
- Lestrangé, A. de. (2022). *Plantes visionnaires du Mexique : Chroniques, écrivains et chercheurs* (Illustrated édition). L'Esprit Frappeur.
- Lewin, L. (1967). *Phantastica : Drogues psychédéliques*. Editions Dimeo.
- Liechti, M. E. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2114-2127. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.86>
- Lima da Cruz, R. V., Moulin, T. C., Petiz, L. L., & Leão, R. N. (2019). Corrigendum : A Single Dose of 5-MeO-DMT Stimulates Cell Proliferation, Neuronal Survivability, Morphological and Functional Changes in Adult Mice Ventral Dentate Gyrus. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 79. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00079>
- Luna, L. E. (2011). Some reflections on the global expansion of Ayahuasca. *The internationalization of Ayahuasca, 2011, ISBN 978-3-643-90148-4, págs. 123-130*, 123-130. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5405619>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>

- Lyotard, J.-F. (2004). *La phénoménologie*. Presses Universitaires de France.
- Maclean, K. A., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2012). Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire : A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *Journal for the Scientific Study of Religion*, 51(4), 721-737. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2012.01685.x>
- McKenna, D. J., Towers, G. H., & Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants : Tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, 10(2), 195-223. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)
- Meikle, S., Carter, O., & Bedi, G. (2024). Psychedelic-assisted psychotherapy, patient vulnerability and abuses of power. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 58(2), 104-106. <https://doi.org/10.1177/00048674231200164>
- Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin : Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 167-180. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- Meyer, M., & Slot, J. (2023). The evolution and ecology of psilocybin in nature. *Fungal Genetics and Biology: FG & B*, 167, 103812. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2023.103812>
- Michael, P., Luke, D., & Robinson, O. (2021). An Encounter With the Other : A Thematic and Content Analysis of DMT Experiences From a Naturalistic Field Study. *Frontiers in Psychology*, 12, 720717. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.720717>
- Michael, P., Luke, D., & Robinson, O. (2023). An encounter with the self : A thematic and content analysis of the DMT experience from a naturalistic field study. *Frontiers in Psychology*, 14, 1083356. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1083356>
- Michaux, H. (1991). *Misérable miracle : La mescaline*. Gallimard.
- Miller, M. J., Albarracin-Jordan, J., Moore, C., & Capriles, J. M. (2019). Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(23), 11207-11212. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>
- Moliner, R., Girysh, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1032-1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Morales-Garcia, J. A., Calleja-Conde, J., Lopez-Moreno, J. A., Alonso-Gil, S., Sanz-SanCristobal, M., Riba, J., & Perez-Castillo, A. (2020). N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational Psychiatry*, 10(1), 331. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01011-0>
- Moreau, J.-J. (1804-1884) A. du texte. (1845). *Du hachisch et de l'aliénation mentale : Études psychologiques / par J. Moreau (de Tours),...* <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k768978>
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740.
- Moreno, J. L., Holloway, T., Albizu, L., Sealfon, S. C., & González-Maeso, J. (2011). Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral

- effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists. *Neuroscience Letters*, 493(3), 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.046>
- Muschamp, J. W., Regina, M. J., Hull, E. M., Winter, J. C., & Rabin, R. A. (2004). Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Research*, 1023(1), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.044>
- Neitzke-Spruill, L., & Glasser, C. (2018). A Gratuitous Grace : The Influence of Religious Set and Intent on the Psychedelic Experience. *Journal of Psychoactive Drugs*, 50(4), 314-321. <https://doi.org/10.1080/02791072.2018.1494869>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nichols, D. E. (2020). Psilocybin : From ancient magic to modern medicine. *The Journal of Antibiotics*, 73(10), 679-686. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>
- Nichols, D. E., & Walter, H. (2021). The History of Psychedelics in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(4), 151-166. <https://doi.org/10.1055/a-1310-3990>
- Nour, M. M., Evans, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. L. (2016). Ego-Dissolution and Psychedelics : Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00269>
- Novak, S. J. (1997). LSD before Leary : Sidney Cohen's Critique of 1950s Psychedelic Drug Research. *Isis*, 88(1), 87-110. <https://doi.org/10.1086/383628>
- Ott, J. (1996). *Pharmacotheon : Entheogenic drugs, their plant sources and history*. Natural Products Co.
- Partin, C. (2021). Peace, love, music, health care, and irony at the 1969 Woodstock Music Festival. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 34(2), 327-333. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1847935>
- Passie, T., Guss, J., & Krähenmann, R. (2022). Lower-dose psycholytic therapy – A neglected approach. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1020505>
- Perkins, D., Schubert, V., Simonová, H., Tófoli, L. F., Bouso, J. C., Horák, M., Galvão-Coelho, N. L., & Sarris, J. (2021). Influence of Context and Setting on the Mental Health and Wellbeing Outcomes of Ayahuasca Drinkers : Results of a Large International Survey. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 623979. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623979>
- Phelps, J. (2017). Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 450-487. <https://doi.org/10.1177/0022167817711304>
- Polito, V., & Stevenson, R. J. (2019). A systematic study of microdosing psychedelics. *PLOS ONE*, 14(2), e0211023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211023>
- Pontual, A. A. de D., Tófoli, L. F., Corradi-Webster, C. M., van Oorsouw, K., Delgado, A. R. O., & Ramaekers, J. G. (2022). The influence of ceremonial settings on mystical and challenging experiences occasioned by ayahuasca : A survey among ritualistic and religious ayahuasca users. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.857372>
- Preller, K. H., Burt, J. B., Ji, J. L., Schleifer, C. H., Adkinson, B. D., Stämpfli, P., Seifritz, E., Repovs, G., Krystal, J. H., Murray, J. D., Vollenweider, F. X., & Anticevic, A. (2018, octubre 25). *Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor*. eLife. <https://doi.org/10.7554/eLife.35082>
- Preller, K. H., Razi, A., Zeidman, P., Stämpfli, P., Friston, K. J., & Vollenweider, F. X. (2019). Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,

116(7), 2743-2748. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815129116>

Pronovost-Morgan, C., Hartogssohn, I., & Ramaekers, J. G. (2023). Harnessing placebo : Lessons from psychedelic science. *Journal of Psychopharmacology*, 37(9), 866-875. <https://doi.org/10.1177/02698811231182602>

Ray, T. S. (2010). Psychedelics and the Human Receptorome. *PLoS ONE*, 5(2), e9019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009019>

Reynaud-Maurupt, C., Cadet-Tairou, A., & Zoll, A. (2009). The Contemporary Uses of Hallucinogenic Plants and Mushrooms : A Qualitative Exploratory Study Carried Out in France. *Substance Use & Misuse*, 44(11), 1519-1552. <https://doi.org/10.1080/10826080802490170>

Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., Callaway, J. C., & Barbanoj, M. J. (2001). Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154(1), 85-95. <https://doi.org/10.1007/s002130000606>

Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A., & Barbanoj, M. J. (2003). Human pharmacology of ayahuasca : Subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(1), 73-83. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.049882>

Rickli, A., Luethi, D., Reinisch, J., Buchy, D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2015). Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology*, 99, 546-553. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.034>

Rickli, A., Moning, O. D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2016). Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1327-1337. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.001>

Rivier, L., & Lindgren, J.-E. (1972). "Ayahuasca," the South American hallucinogenic drink : An ethnobotanical and chemical investigation. *Economic Botany*, 26(2), 101-129. <https://doi.org/10.1007/BF02860772>

Rocha, J. M., Rossi, G. N., Osório, F. L., Hallak, J. E. C., & dos Santos, R. G. (2022). Adverse Effects After Ayahuasca Administration in the Clinical Setting. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 42(3), 321-324. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001536>

Romeo, B., Kervadec, E., Fauvel, B., Strika-Bruneau, L., Amirouche, A., Verroust, V., Piolino, P., & Benyamina, A. (2024). Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy : A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry Research*, 335, 115880. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115880>

Roseman, L., Haijen, E., Idialu-Ikato, K., Kaelen, M., Watts, R., & Carhart-Harris, R. (2019). Emotional breakthrough and psychedelics : Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(9), 1076-1087. <https://doi.org/10.1177/0269881119855974>

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer : A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>

Rubin-Kahana, D. S., Hassan, A. N., & Le Foll, B. (2021). Posttraumatic Stress Disorder After a Psychedelic Experience, a Case Report. *Journal of Addiction Medicine*,

15(3), 248-251. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000734>

Sabina, M., & Estrada, A. (1994). *La Sage aux champignons sacrés*. Seuil.

Schultes, R. E. (1939). Plantae Mexicanae II, The Identification of Teonanacatl, a Narcotic Basidiomycete of the Aztecs. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*, 7(3), 37-56.

Sessa, D. B. (2012). *The Psychedelic Renaissance : Reassessing the Role of Psychedelic Drugs in 21st Century Psychiatry and Society* (1st edition). Muswell Hill Press.

Shanon, B. (2015). *L'expérience de l'invisible - Psychologie de l'Ayahuasca : Psychologie de l'Ayahuasca*. InterEditions.

Shao, L.-X., Liao, C., Gregg, I., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Delagarza, K., & Kwan, A. C. (2021). Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*, 109(16), 2535-2544.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>

Shulgin, A., & Shulgin, A. (1997). *Tihkal : The Continuation*. Transform Press.

Simonsson, O., Hendricks, P. S., Chambers, R., Osika, W., & Goldberg, S. B. (2023). Prevalence and associations of challenging, difficult or distressing experiences using classic psychedelics. *Journal of Affective Disorders*, 326, 105-110.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.073>

Smith, D. E., Raswyck, G. E., & Davidson, L. D. (2014). From Hofmann to the Haight Ashbury, and into the Future : The Past and Potential of Lysergic Acid Diethylamide. *Journal of Psychoactive Drugs*.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2014.873684>

Spruce, R., Spruce, R., & Wallace, A. R. (1908). *Notes of a botanist on the Amazon & Andes : Being records of travel on the Amazon and its tributaries, the Trombetas, Rio Negro, Uaupés, Casiquiari, Pacimoni, Huallaga, and Pastasa; as also to the cataracts of the Orinoco, along the eastern side of the Andes of Peru and Ecuador, and the shores of the Pacific, during the years 1849-1864: Vol. v. 2 (1908)* (p. 1-572). Macmillan.

<https://doi.org/10.5962/bhl.title.17908>

St John, G. (2009). Neotrance and the Psychedelic Festival. *Dancecult: Journal of Electronic Dance Music Culture*. <https://dj.dancecult.net/index.php/dancecult/article/view/270>

St John, G. (2015). *Liminal Being : Electronic Dance Music Cultures, Ritualization and the Case of Psytrance.*: Vol. Andy Bennett and Steve Waksman (eds) *The Sage Handbook of Popular Music* (p. 243-260). <https://doi.org/10.13140/2.1.1705.2967>

Strassman, R. (2017). *DMT - La molécule de l'esprit*. Exergue.

Strassman, R. J., & Qualls, C. R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 85-97.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020009001>

Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 98-108.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>

Strickland, J. C., Garcia-Romeu, A., & Johnson, M. W. (2021). Set and Setting : A Randomized Study of Different Musical Genres in Supporting Psychedelic Therapy. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 472-478.

<https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00187>

Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2012). Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS One*, 7(2), e30800.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>

Studerus, E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLoS ONE*, 5(8), e12412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>

Szara, St. (1957). The comparison of the psychotic effect of tryptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD2s in self experiments. *Psychotropic drugs*, 460-467.

Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., & Smith, J. M. (2015). Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder : A case report. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3, 4. <https://doi.org/10.1186/s40345-014-0020-y>

Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., Laufs, H., Leech, R., McGonigle, J., Crossley, N., Bullmore, E., Williams, T., Bolstridge, M., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. (2016). Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Current Biology: CB*, 26(8), 1043-1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>

Timmermann, C., Bauer, P. R., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., Vollenweider, F., Laureys, S., Singer, T., Antonova, E., & Lutz, A. (2023). A neurophenomenological approach to non-ordinary states of consciousness : Hypnosis, meditation, and psychedelics. *Trends in Cognitive Sciences*, 27(2), 139-159. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.006>

Timmermann, C., Watts, R., & Dupuis, D. (2022). Towards psychedelic apprenticeship : Developing a gentle touch for the mediation and validation of psychedelic-induced insights and revelations. *Transcultural Psychiatry*, 59(5), 691-704. <https://doi.org/10.1177/13634615221082796>

Usona Institute. (2024). *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Psilocybin in Adults With Major Depressive Disorder (MDD)* (Clinical trial registration NCT06308653). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308653). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308653>

Uthaug, M. V., Lancelotta, R., van Oorsouw, K., Kuypers, K. P. C., Mason, N., Rak, J., Šuláková, A., Jurok, R., Maryška, M., Kuchař, M., Páleníček, T., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2019). A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms. *Psychopharmacology*, 236(9), 2653-2666. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05236-w>

Van Court, R. C., Wiseman, M. S., Meyer, K. W., Ballhorn, D. J., Amses, K. R., Slot, J. C., Dentinger, B. T. M., Garibay-Orijel, R., & Uehling, J. K. (2022). Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi : Suggestions for research and technological development. *Fungal Biology*, 126(4), 308-319. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2022.01.003>

van Elk, M., & Fried, E. I. (2023). History repeating : Guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13, 20451253231198466. <https://doi.org/10.1177/20451253231198466>

Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. N., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L., & Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 379(6633), 700-706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>

Vargas, M. V., Meyer, R., Avanes, A. A., Rus, M., & Olson, D. E. (2021). Psychedelics and Other Psychoplastogens for Treating Mental Illness. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727117>

Vogt, S. B., Ley, L., Erne, L., Straumann, I., Becker, A. M., Klaiber, A., Holze, F., Vandersmissen, A., Mueller, L., Duthaler, U., Rudin, D., Luethi, D., Varghese, N., Eckert, A.,

& Liechti, M. E. (2023). Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Translational Psychiatry*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02477-4>

Vollenweider, F. X., & Kommer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs : Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>

Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O., & Angst, J. (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 16(5), 357-372. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00246-1)

Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs : Neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 21(11), 611-624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>

Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F., Bäbler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9(17), 3897-3902. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00024>

Winstock, A. R., Kaar, S., & Borschmann, R. (2014). Dimethyltryptamine (DMT) : Prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(1), 49-54. <https://doi.org/10.1177/0269881113513852>

Yerubandi, A., Thomas, J. E., Bhuiya, N. M. M. A., Harrington, C., Villa Zapata, L., & Caballero, J. (2024). Acute Adverse Effects of Therapeutic Doses of Psilocybin : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, 7(4), e245960. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5960>

Zinberg, N. E. (1984). *Drug, Set and Setting : The Basis for Controlled Intoxicant Use*. Yale University Press.

AUTEUR : Romain HACQUET

TITRE : INFLUENCE DU « SET AND SETTING » DANS LES EFFETS DES PSYCHÉDÉLIQUES

DIRECTEUR DE THESE : Anne ROUSSIN et Bruno GUIARD

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Salle du conseil, Faculté de pharmacie de Toulouse, le 11 juillet 2024

RESUME en français

Les substances psychédéliques, telles que la mescaline ou la psilocybine, sont connues depuis des millénaires pour des usages variés. Leur mécanisme d'action neuropsychopharmacologique implique le système sérotoninergique, entraînant une modification de l'activité cérébrale et de la connectivité de certaines régions. Par exemple, le réseau mode par défaut, qui est un réseau complexe de plusieurs aires cérébrales activées et connectées à l'état de repos, voit sa connectivité altérée dans certaines pathologies psychiatriques telles que les troubles anxio-dépressifs. Les psychédéliques entraînent une diminution de l'activité de ce réseau, ce qui pourrait sous-tendre, du moins en partie, leurs effets thérapeutiques, actuellement étudiés dans un nombre croissant d'essais cliniques. La phénoménologie des expériences psychédéliques est riche et fortement influencée par des facteurs extra-pharmacologiques d'origine individuelle et contextuelle, réunis sous le terme de *Set & Setting*. La connaissance et la maîtrise de ces variables et de leur influence, pouvant maximiser les bénéfices thérapeutiques et réduire les risques d'effets indésirables psychologiques, sont un défi majeur pour l'utilisation clinique des psychédéliques.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

THE INFLUENCE OF "SET AND SETTING" ON THE EFFECTS OF PSYCHEDELICS

Psychedelic substances such as mescaline and psilocybin have been known for thousands of years for a variety of uses. Their neuropsychopharmacological mechanism of action involves the serotonergic system, resulting in altered brain activity and connectivity in certain regions. For example, the default mode network, a complex network of several brain areas activated and connected in the resting state, has its connectivity altered in certain psychiatric pathologies such as anxiety-depressive disorders. Psychedelics reduce the activity of this network, which may underlie, at least in part, their therapeutic effects, currently being studied in a growing number of clinical trials. The phenomenology of psychedelic experiences is rich and strongly influenced by extra-pharmacological factors of individual and contextual origin, grouped together under the term *Set & Setting*. Understanding and controlling these variables and their influence, in order to maximize therapeutic benefits and reduce the risk of psychological adverse events, is a major challenge for the clinical use of psychedelics.

DISCIPLINE administrative :

Pharmacologie

MOTS-CLES :

psychédéliques, set & setting, psychothérapie assistée par psychédéliques, neuropsychopharmacologie, effets indésirables

KEYWORDS :

psychedelics, set & setting, psychedelic-assisted psychotherapy, neuropsychopharmacology, adverse effects

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de santé - Département des sciences pharmaceutiques - 35 Chem. des Maraîchers, 31400
Toulouse

Directeur de thèse (Prénom et Nom):

Anne Roussin
Bruno Guiard