



HAL
open science

L'Ayahuasca : usages traditionnels, pratiques modernes et perspectives thérapeutiques d'une boisson hallucinogène

Aude Le Floch

► **To cite this version:**

Aude Le Floch. L'Ayahuasca : usages traditionnels, pratiques modernes et perspectives thérapeutiques d'une boisson hallucinogène. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01811995

HAL Id: dumas-01811995

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01811995>

Submitted on 11 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Aude LE FLOCH

**L'Ayahuasca :
usages
traditionnels,
pratiques modernes
et perspectives
thérapeutiques
d'une boisson
hallucinogène**

Thèse soutenue à Rennes

le 17 octobre 2017

devant le jury composé de :

Mme Lydie SPARFEL

Pharmacien - Professeur universitaire de
toxicologie, Université Rennes 1 / *Président de
thèse*

Mr Pierre-Nicolas BOIVIN

Pharmacien hospitalier au CHU de Rennes /
Directeur de thèse

Mme Martine HAMEL

Docteur en pharmacie / *Membre du jury*

Mr Thomas GICQUEL

Maître de conférences universitaire - Praticien
hospitalier au CHU de Rennes-MCU-PH /
Membre du jury

Listes des enseignants chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques- Année 2016-2017

PROFESSEURS :

BOUSTIE Joël
BURGOT Gwenola
DONNIO Pierre-Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAK Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES :

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

PROFESSEURS EMERITES :

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

ATER :

HATAHET Taher
SMIDA Imen
COUM Amandine

MAITRES DE CONFERENCES :

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud
BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
CORBEL Jean-Charles
DAVID Michèle
DELALANDE Olivier
DELMAIL David
DION Sarah
DOLLO Gilles
GICQUEL Thomas
GILOT David
GOUAULT Nicolas
HITTI Eric
JEAN Mickaël
JOANNES Audrey
LECURIEUR Valérie
LE FERREC Eric
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
MINET Jacques
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

Remerciements

A **Lydie Sparfel**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A **Pierre-Nicolas Boivin**, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie sincèrement pour ta disponibilité, ton implication et pour les relectures de ce travail.

A **Martine Hamel**, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et merci pour tes nombreux conseils, ta bonne humeur et tout ce que tu m'as appris lors de mon expérience à la Pharmacie Churchill.

A **Thomas Gicquel**, que je remercie beaucoup pour m'avoir orientée vers Pierre-Nicolas afin de diriger ce travail. Merci également pour ta présence dans ce jury de thèse.

A **Alain Baert**, que je remercie pour m'avoir informée de ce sujet.

A **ma mère, Benoît mon frère, Lydie et Gaëlle mes sœurs** ainsi que **Mickaël et Gaël** leurs conjoints respectifs, merci pour votre soutien tout au long de mes études.

A **mon père** que la maladie a emporté au cours des ces années d'études.

A **Marc** pour tes corrections, tes conseils et tes encouragements.

A **mes amis** pour votre soutien et votre présence pendant ces années.

Aux pharmaciens :

Loïc Rospars, merci sincèrement pour m'avoir initiée au comptoir, pour m'avoir encouragée à continuer dans cette voie et pour m'avoir recrutée dans ton équipe !

Claude Caillod et Marie Aude Kermarrec pour ces deux saisons enrichissantes à Beg Meil au cours desquelles vous m'avez beaucoup appris, encouragée et cru en moi.

Odile Capitaine pour sa gentillesse et pour m'avoir acceptée dans son équipe afin de finaliser mes études.

Aux préparatrices : **Nathalie, Anne, Tiphanie, Cécile, Ludivine, Caroline L** et **Caroline P**, un grand merci à vous toutes pour tous les conseils que vous m'avez apporté et que vous m'apportez toujours, ainsi que pour votre patience et sympathie.

Table des matières

Listes des enseignants chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques- Année 2016-2017	2
Remerciements.....	3
Table des matières	5
Liste des figures	9
Liste des tableaux.....	10
Liste des annexes	10
Liste des abréviations.....	11
Introduction.....	13
PARTIE I. Présentation de l’Ayahuasca.....	14
I. Qu’est-ce que l’Ayahuasca ?	14
II. Etymologie	14
III. Les différentes appellations.....	14
III.1. En quechua	15
III.2. En portugais.....	15
III.3. Dans le cadre religieux	16
IV. De son origine à son expansion mondiale.....	16
IV.1. Première citation dans l’Histoire.....	16
IV.2. Une religion basée sur la boisson.....	16
V. Descriptions botaniques des plantes composant le breuvage.....	18
V.1. <i>Banisteriopsis caapi</i> (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton.....	18
V.2. <i>Psychotria viridis</i> Ruiz & Pavon.....	19
V.3. Autres plantes	21
V.3.A. <i>Diplopterys cabrerana</i>	21
V.3.B. <i>Brugmansia suaveolens</i>	21

V.3.C. <i>Brunfelsia grandiflora</i>	22
V.3.D. <i>Nicotiana tabacum</i>	23
VI. Préparation de la boisson	23
PARTIE II. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la boisson et de ses constituants	26
I. Identification et composition chimique des plantes.....	26
I.1. <i>Banisteriopsis caapi</i>	26
I.1.A. Découverte.....	26
I.1.B. Composition chimique.....	26
I.2. <i>Psychotria viridis</i>	28
I.2.A. Découverte.....	28
I.2.B. Composition chimique.....	28
II. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques des alcaloïdes.....	29
II.1. Béta-carbolines	29
II.1.A. Présentation et structures.....	30
II.1.A.a. Présentation.....	30
II.1.A.b. Structures	31
II.1.B. Propriétés	32
II.1.C. Sites de liaison.....	32
II.1.C.a. Monoamine oxydase	32
II.1.C.b. Kinase régulée par la phosphorylation de la tyrosine à double spécificité	33
II.1.C.c. Autres cibles.....	34
II.1.D. Pharmacocinétique	34
II.1.E. Dosage	34
II.1.F. Toxicité	35
II.2. Diméthyltryptamine	35
II.2.A. Présentation et structure	35

II.2.A.a. DMT endogène	37
II.2.A.b. DMT synthétique	38
II.2.B. Propriétés	38
II.2.C. Sites de liaison	38
II.2.C.a. Récepteurs sérotoninergiques	38
II.2.C.b. Récepteur Sigma 1	39
II.2.C.c. Récepteur TAAR.....	40
II.2.D. Pharmacocinétique	40
II.2.E. Dosage	41
II.2.F. Toxicité	41
III. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la boisson	42
III.1. Taux d'alcaloïdes dans le breuvage.....	42
III.2. Interaction entre les β -carbolines et la DMT.....	44
III.3. Effets et toxicité du breuvage	44
III.3.A. Effets à court terme	44
III.3.B. Effets à long terme	46
PARTIE III. Evolution des usages.....	47
I. Zone d'usage traditionnel de l'Ayahuasca.....	47
II. Usage traditionnel.....	48
II.1. Le rituel chamanique	48
II.1.A. La purge.....	48
II.1.B. La diète	49
II.1.C. La cérémonie rituelle	50
II.2. Usage chamanique de l'Ayahuasca	50
II.2.A. Formation des chamans	51
II.2.B. Usage de l'Ayahuasca dans un but thérapeutique	51
II.2.C. Utilisation de l'Ayahuasca dans d'autres circonstances.....	52

II.3. Usage religieux de l’Ayahuasca	52
III. Usages modernes de l’Ayahuasca	53
III.1. Tourisme chamanique	53
III.2. Usages détournés de l’Ayahuasca	54
IV. Perspectives thérapeutiques de l’Ayahuasca	55
IV.1. Traitement des addictions.....	55
IV.2. Traitement des dépressions	57
IV.3. Maladies neurodégénératives	59
IV.3.A. La maladie de Parkinson.....	59
IV.3.B. La maladie d’Alzheimer	61
IV.4. Autres potentiels thérapeutiques de l’Ayahuasca.....	62
IV.4.A. Diabète	63
IV.4.B. Cancer	64
Conclusion	67
Permis d’imprimer	69
Références bibliographiques.....	70
Annexe 1 : Test de Hamilton (HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale)	86
Annexe 2 : Echelle de Montgomery-Åsberg (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale).....	91

Liste des figures

Figure 1 : Représentation de <i>Banisteriopsis caapi</i> (d'après Torres, 2016)	19
Figure 2 : <i>Banisteriopsis caapi</i> (d'après (24))	19
Figure 3 : Coupe transversale d'une tige d'ayahuasca (d'après (25)).....	19
Figure 4 : Samare, fruit de l'ayahuasca (d'après (26)).....	19
Figure 5 : <i>Psychotria viridis</i> (d'après (29))	20
Figure 6 : Fruits et fleurs de <i>P. viridis</i> (d'après Terry, 2011).....	20
Figure 7 : Graines de <i>P. viridis</i> (d'après (31)).....	20
Figure 8 : Représentation de trichomes chez <i>Psychotria viridis</i> (d'après (30))	20
Figure 9 : <i>Diplopterys cabrerana</i> (d'après (33))	21
Figure 10 : <i>Brugmansia suaveolens</i> (d'après (35)).....	22
Figure 11 : <i>Brunfelsia grandiflora</i> (d'après (36)).....	22
Figure 12 : <i>Nicotiana tabacum</i> (d'après (38))	23
Figure 13 : Marmite contenant les ingrédients pour préparer l'Ayahuasca (d'après (42))	25
Figure 14 : Distribution d'Ayahuasca lors d'un rituel (d'après (43)).....	25
Figure 15 : Variation circadienne de la concentration de DMT dans les feuilles de <i>P. viridis</i> (d'après Callaway, 2005).....	29
Figure 16 : Structure chimique du tryptophane (d'après Allen, 1980).....	30
Figure 17 : Noyau de base des carbolines (d'après Allen, 1980)	30
Figure 18 : Synthèse endogène des béta-carbolines (d'après Dewick, 2002)	31
Figure 19 : Structure chimique de l'harmine (d'après (62))	31
Figure 20 : Structure chimique de la tétrahydroharmine (d'après (63)).....	31
Figure 21 : Structure chimique de l'harmaline (d'après (64)).....	32
Figure 22 : Structure chimique de la DMT (d'après (85)).....	36
Figure 23 : Structure chimique de la tryptamine (d'après (86))	36
Figure 24 : Structure chimique du LSD (d'après (87)).....	36
Figure 25 : Structure chimique de l'AMT (d'après (88)).....	36
Figure 26 : Structure chimique de la psilocine (d'après (89))	36
Figure 27 : Synthèse endogène de la diméthyltryptamine (d'après Jacob <i>et al.</i> , 2005) .	37
Figure 28 : Carte géographique indiquant les zones d'usage traditionnel de l'Ayahuasca (d'après (114))	47

Figure 29 : <i>Aristolochia didyma</i> (d'après Sasaki)	49
Figure 30 : <i>Tagetes erecta</i> (d'après (118))	49
Figure 31 : Centre Takiwasi (d'après (119))	56
Figure 32 : Aires cérébrales composant le réseau de mode par défaut (d'après Tucker, 2015)	58
Figure 33 : Zones cérébrales atteintes au cours de la maladie de Parkinson (d'après (134))	60
Figure 34 : Lésions cérébrales et zones cérébrales atteintes au cours de la maladie d'Alzheimer (d'après (137)).....	62
Figure 35 : Voie du PPAR γ (d'après Sothivin L. <i>et al</i> , 2016)	63
Figure 36 : Effets thérapeutiques anti-tumoraux hypothétiques de l'Ayahuasca (d'après Schenberg, 2013)	65

Liste des tableaux

Tableau I : Différentes appellations du breuvage et de ses ingrédients en fonction des tribus autochtones en Equateur (d'après Pinkley, 1969)	15
Tableau II : Analyses quantitatives d'Ayahuasca : concentrations et doses moyennes des principaux alcaloïdes par prise. (d'après Bois Mariage, 2002)	43

Liste des annexes

Annexe 1 : Test de Hamilton (HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale)	86
Annexe 2 : Echelle de Montgomery-Åsberg (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale).....	91

Liste des abréviations

AMT : α -méthyltryptamine

ATP : adénosine triphosphate

BHE : barrière hémato-encéphalique

CCMM : centre contre les manipulations mentales

DL : dose létale

DMN : Default Mode Network

DMT : diméthyltryptamine

DYRK1A : dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A

GC : gas chromatography

HPLC : high pressure liquid chromatography

HT : hydroxytryptamine

IMAO : inhibiteur de monoamine oxydase

INMT : indoléthylamine-N-méthyltransférase

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IV : intraveineuse

LCR : liquide céphalo-rachidien

LSD : lysergic acid diethylamide

MAO : monoamine oxydase

MIVILUDES : mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires

MS : mass spectrometry

NPD : détecteur azote/phosphore

OMS : organisation mondiale de la santé

PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor (= récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes gamma)

PTP : pore de transition de perméabilité

RCPG : récepteur couplé à la protéine G

SAM : S-adénosylméthionine

TA : trace amine

TAAR : trace amine-associated receptor

TDAH : trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

UNADFI : union nationale des associations de défense des familles et de l'individu
victimes de sectes

UV : ultraviolet

Introduction

Depuis des milliers d'années, les hommes ont recours à la médecine traditionnelle. Celle-ci résulte d'une somme de connaissances, de compétences et de pratiques reposant sur les théories, les croyances et les expériences propres à chaque culture. Elle est utilisée pour maintenir les êtres humains en bonne santé et pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales. Cette pratique, quelquefois qualifiée de médecine douce ou parallèle, reste populaire et continue de se répandre au niveau mondial. C'est ainsi que l'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la médecine traditionnelle.

La demande et l'usage de solutions alternatives à la médecine conventionnelle sont en constante augmentation. En effet, dans certains pays, jusqu'à quatre-vingt pourcents de la population dépendrait de la médecine traditionnelle pour les soins de santé primaires. Aussi, face à ce constat, l'OMS a publié une stratégie pour la médecine traditionnelle pour la période 2014-2023. (1) Cette stratégie a pour but d'épauler les Etats Membres cherchant à inclure cette pratique dans leur système de santé en favorisant un usage sûr et efficace, permettant alors à chacun d'ajuster sa politique sur ces pratiques et sur la réglementation des plantes aux vertus présumées médicinales.

Ainsi, quand dans certains pays des plantes se révèlent être curatives, dans d'autres elles sont considérées comme hallucinogènes et parfois classées comme substances stupéfiantes. C'est par exemple le cas de l'ayahuasca qui fait l'objet de ce travail de synthèse bibliographique.

Dans un premier temps, nous présenterons l'Ayahuasca, un terme désignant à la fois une plante d'Amérique du Sud, *Banisteriopsis caapi*, et à la fois un breuvage composé de cette dernière et d'un arbuste, *Psychotria viridis*.

Dans un second temps, nous développerons la composition des deux plantes et les effets pharmacologiques de leurs composés chimiques. Enfin, pour clôturer ce travail, nous réaliserons une synthèse de l'évolution des usages avec notamment les applications potentielles dans le domaine de la santé.

PARTIE I. Présentation de l'Ayahuasca

I. Qu'est-ce que l'Ayahuasca ?

L'Ayahuasca est un breuvage se composant généralement de deux drogues végétales : d'une part les écorces de la liane *Banisteriopsis caapi* et d'autre part, les feuilles de l'arbuste *Psychotria viridis*.

Par extension, la liane porte également le nom vernaculaire ayahuasca. Afin de distinguer les deux, nous utiliserons Ayahuasca pour définir le breuvage et ayahuasca pour la plante.

Cette boisson est traditionnellement utilisée par des populations indigènes d'Amazonie, notamment au cours de rituels chamaniques. Sa consommation provoque des visions. Elle est qualifiée par certains d'enthéogène. Un enthéogène est une substance qui « génère Dieu ou l'Esprit à l'intérieur de soi ». Ce terme a été proposé en 1979 par un groupe d'ethnobotanistes et de professeurs en mythologie. Ainsi, selon cette approche, l'Ayahuasca permettrait la guérison de certains maux de l'esprit et du corps.

En occident, ce breuvage est considéré comme hallucinogène. (2) (3)

II. Etymologie

Le terme Ayahuasca est issu du quechua, une langue indienne d'Amérique du Sud, qui était le dialecte de communication dans la civilisation Inca.

Aya équivaut à la mort, le défunt et par extension l'âme. Huasca se traduit par la corde et au sens large par la liane. Ainsi, l'Ayahuasca signifie la liane des esprits, liane des morts ou liane des âmes. D'après les variantes linguistiques, on rencontre aussi dans la littérature liane amère ou vigne de l'âme. (4) (5)

III. Les différentes appellations

Au moins quatre-vingt noms pourraient évoquer l'Ayahuasca. En effet, l'appellation diffère en fonction de la langue, de l'écriture ou de l'usage. Certains noms sont répertoriés dans les paragraphes suivants. (3)

III.1. En quechua

L'orthographe du mot diffère selon les groupes d'indigènes et les régions, on retrouve par exemple « ayawaska, ayahoasca ». Les appellations peuvent également diverger, la boisson se cachant alors sous des termes tels que « caapi », « yáje », « natéma », « pindge ». (6) (7)

Quelques exemples d'appellations en fonction des tribus sont illustrés dans le Tableau I.

Tableau I : Différentes appellations du breuvage et de ses ingrédients en fonction des tribus autochtones en Equateur (d'après Pinkley, 1969)

Tribu	Nom de la boisson	Nom de la plante utilisée
Kofán	yáje	Yáje
		yájeo'k'o
		Oprito
Quichua	ayahuasca	Ayahuasca
		Yáji
Jivaro	natéro	Natém
		Yáji
Secoya		Yáje
		Yajeoco
		hua'i yáje
Cayapa	pindge	
	pildé	
Colorado	népi	
Auca	mii	Mii

III.2. En portugais

Les caboclo, des métis d'Indiens et de Portugais, nomment le breuvage « la purga ». Ce nom se justifie par le fait que l'Ayahuasca permet de nettoyer l'organisme à la fois de façon spirituelle et corporelle par ses effets laxatifs et émétiques.

Au Brésil et au Portugal on retrouve aussi le mot « chá » pour nommer la boisson. Il signifie « thé ». (8)

III.3. Dans le cadre religieux

La boisson est à l'origine de mouvement religieux. Ces derniers ont donné un autre nom à l'Ayahuasca. Ainsi on la retrouve aussi sous les appellations « Daime » ou « hoasca » dans le Santo Daime, « végétal » dans l'União do Vegetal. (9)

IV. De son origine à son expansion mondiale

IV.1. Première citation dans l'Histoire

L'usage de l'Ayahuasca remonterait à plus de 3000 ans. (10)

Le commentaire le plus ancien connu sur l'existence de la boisson provient de missionnaires jésuites dans les années 1600. Ces derniers parlaient de « potions diaboliques » faites à partir de lianes poussant en Amazonie péruvienne. (11)

IV.2. Une religion basée sur la boisson

L'Ayahuasca a inspiré la création de « religions ayahuasqueras » en Amazonie. Ces mouvements religieux sont au nombre de trois : Santo Daime, União do Vegetal et Barquinha. Le premier a connu un développement international important ayant permis de faire connaître l'Ayahuasca. (12)

Le Santo Daime est né en Amazonie brésilienne en 1930 dans la région de l'Acre. Raimundo Irineu Serra ou Mestre Irineu, son fondateur, a travaillé à l'extraction du caoutchouc dans la forêt amazonienne. Au cours de sa carrière, il a rencontré des chamans qui lui ont fait découvrir le breuvage. L'absorption de la boisson lui aurait montré la voie pour créer ce mouvement spirituel mêlant chamanisme amazonien et christianisme. On parle d'union végétale où la liane représente la communication avec le « monde d'en haut ». (13)

Pendant de longues années, l'Amazonie était le siège de la production du caoutchouc. En 1876, à l'insu des brésiliens, l'explorateur anglais H. A. Wickham a récolté et exporté des graines d'hévéa, arbre dont est extrait le latex. Cinq ans plus tard, en Asie

dans les colonies anglaises, la production de caoutchouc a débuté et n'a cessé de grandir.

Lors de la Seconde Guerre Mondiale, le Japon a stoppé l'exportation du « caoutchouc asiatique ». Afin de faire face à cette pénurie, l'Amérique du Nord s'est approvisionnée en Amazonie où la production a augmenté. Ce marché florissant a drainé un nombre important d'ouvriers, qui se sont intégrés aux populations locales et ont notamment rejoint le Santo Daime. (14)

Après la guerre, les demandes de caoutchouc ont chuté entraînant une forte baisse des emplois dans la région. Face à ce chômage, des personnes qui étaient venues travailler sont parties dans les villes les plus proches, ou sont rentrées dans leurs pays d'origine. Cet exode a permis de diffuser le Santo Daime, séduisant des individus de toutes classes sociales. Ces derniers, à la recherche d'une purification personnelle, ont été attirés par les rituels basés sur la prise d'Ayahuasca.

Au Brésil, le Santo Daime est officiellement reconnu depuis 1972. Les principes actifs contenus dans le breuvage sont considérés comme inoffensifs, et ce culte aurait un impact positif sur l'intégration sociale de ses membres. De plus, certains pays l'ont inscrit comme patrimoine culturel de la nation.

Aux Etats-Unis d'Amérique, l'Ayahuasca est uniquement autorisé dans le cadre religieux.

A contrario, en France, depuis le 20 avril 2005, le ministère de la santé a inscrit les principales plantes qui composent l'Ayahuasca, sur la liste des produits stupéfiants. Les pratiques sont assimilées à une dérive sectaire dont une mise en garde a été notifiée dans le rapport de 2009 de la mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (MIVILUDES) interdisant de ce fait la pratique du Santo Daime sur le territoire français. (15)

Les substances classées comme stupéfiants sont listées dans les annexes de l'arrêté du 20 avril 2005 (NOR: SANP0521544A) modifiant celui du 22 février 1990.

« ANNEXE IV : Cette annexe comprend les produits ci-après désignés ainsi que leurs préparations à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous : «Ayahuasca» *Banisteriopsis caapi*, *Peganum harmala*, *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana*, *Mimosa hostilis*, *Banisteriopsis rusbyana*, harmine, harmaline, tétrahydroharmine (THH), harmol, harmalol » (16)

Cependant, un recours a été déposé devant le Conseil d'État en juillet 2005 pour demander l'annulation de l'arrêté prohibant l'Ayahuasca, au nom de la liberté religieuse du Santo Daime, qui utilise la liane comme Sacrement. « Au regard des préoccupations de santé publique », ce recours a été rejeté le 3 décembre 2007. (17)

V. Descriptions botaniques des plantes composant le breuvage

V.1. *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton

Banisteriopsis caapi (Figure 1 et Figure 2) appartient à la famille des Malpighiacées. Cette famille inclue plus de 1300 espèces réparties approximativement en 75 genres. On y trouve des arbres, arbustes et des lianes originaires principalement d'Amérique du Sud. (18)

Dans cette famille on trouve notamment l'acérola, bien connu pour sa richesse en vitamine C.

L'ayahuasca a été décrite pour la première fois en 1851 lors de sa découverte par le botaniste anglais Richard Spruce. (19) C'est une liane géante dont les tiges sont constituées de rameaux subcylindriques s'enroulant conjointement. L'écorce est brune et présente un aspect plutôt lisse. L'observation d'une coupe transversale laisse apparaître une structure externe feuilletée et une zone interne poreuse comme on peut le voir sur la Figure 3. (3) (20) (21)

Les jeunes rameaux présentent des renflements qui disparaissent au cours de la croissance.

Les feuilles sont vert foncés et ont une forme ovale acuminée. Quand elles sont jeunes, elles portent des poils qu'elles perdent en grandissant. Longues d'une quinzaine de centimètres et larges de 5 à 8 centimètres, elles sont en position opposée sur les tiges. (21) (22)

L'inflorescence est constituée de nombreuses fleurs de petites tailles, à cinq pétales, allant du rose pâle au rose foncé. Le fruit est une samare (Figure 4) mesurant entre 3 et 5 cm. (22)

Les tiges sont utilisées dans le breuvage. Elles sont composées de béta-carbolines, des alcaloïdes qui seront décrits dans la seconde partie. (23) (24) (25) (26)



Figure 1 : Représentation de *Banisteriopsis caapi*
(d'après Torres, 2016)



Figure 2 : *Banisteriopsis caapi*
(d'après (24))



Figure 3 : Coupe transversale d'une tige
d'ayahuasca (d'après (25))



Figure 4 : Samare, fruit de l'ayahuasca
(d'après (26))

V.2. *Psychotria viridis* Ruiz & Pavon

Appelée chacruna en quechua, *Psychotria viridis* (Figure 5) appartient à la famille des Rubiacées. (4) Cette famille recense plus de 13000 espèces réparties approximativement en 600 genres. Le genre *Psychotria* est le plus important incluant près de 2000 espèces. Elle se compose d'arbres, arbustes, lianes ou d'herbes à répartition cosmopolite. (27)

Psychotria viridis est un arbuste pouvant mesurer de 3 à 5 mètres de hauteur. Il présente une écorce vert sombre alternant des zones blanchâtres. Les feuilles, en position

opposée, sont entières, lancéolées et oblongues. Elles mesurent entre 5 et 15 centimètres de long pour une largeur de 2 à 6 centimètres. L'inflorescence est terminale. Les fleurs blanches à tendance verdâtre sont disposées en grappe. Le fruit, de petite taille, est une drupe devenant rouge cerise à maturité (Figure 6). Il contient deux graines qui ressemblent à celles du café (Figure 7). (28)

Au cours de sa croissance, la chacruna perd ses stipules laissant ainsi des cicatrices. Au-dessus de celles-ci, il apparaît de fines excroissances de poils bruns rougeâtres appelées trichomes comme on peut le voir sur la Figure 8. Ces appendices permettent de caractériser *Psychotria viridis* dans le genre *Psychotria*. (28)

Les feuilles entrent dans la composition du breuvage. Elles sont composées de diméthyltryptamine (DMT), un alcaloïde qui sera présenté dans la seconde partie de ce travail. (29) (30) (31) (32)



Figure 5 : *Psychotria viridis*
(d'après (29))



Figure 6 : Fruits et fleurs de *P. viridis*
(d'après Terry, 2011)



Figure 7 : Graines de *P. viridis*
(d'après (31))

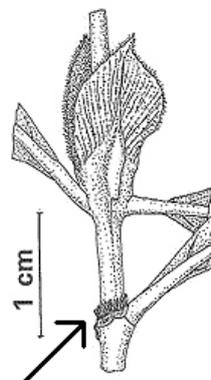


Figure 8 : Représentation de trichomes
chez *Psychotria viridis* (d'après (30))

V.3. Autres plantes

Bien que *Banisteriopsis caapi* et *Psychotria viridis* soient les végétaux les plus souvent retrouvés pour composer le breuvage, on trouve également dans la littérature, d'autres plantes pouvant entrer dans la composition de la potion. La liste de ces plantes additives est assez longue et varie beaucoup en fonction des auteurs. Néanmoins quatre espèces sont régulièrement citées : *Diplopterys cabrerana*, *Brugmansia suaveolens*, *Brunfelsia grandiflora*, *Nicotiana tabacum*. (8)

V.3.A. *Diplopterys cabrerana*

Diplopterys cabrerana (Figure 9) pousse dans les régions amazoniennes mais ne serait utilisée que dans la partie sud du continent. Anciennement, elle aurait porté le nom de *Banisteriopsis rusbyana* et, en fonction des tribus indiennes, on la retrouve sous les noms de chagropanga, chaliponga, yaji voire même chacruna qui est réservé à *Psychotria viridis*. (8) Elle appartient à la famille des Malpighiacées tout comme l'ayahuasca.

Dans la boisson, ses feuilles peuvent être utilisées à la place de *Psychotria viridis* et seraient plus concentrées en DMT. Toutefois, dans la littérature, l'usage de ce mélange est peu rapporté. (8) (33)



Figure 9 : *Diplopterys cabrerana* (d'après (33))

V.3.B. *Brugmansia suaveolens*

Aussi appelée toé ou maikua, *Brugmansia suaveolens* (Figure 10) est considérée comme l'hallucinogène le plus puissant et le plus dangereux dont les effets peuvent durer jusque

trois jours après l'ingestion. Elle serait tout de même beaucoup moins utilisée que *Banisteriopsis caapi* car on prétend qu'un usage répété mènerait à la démence. (34)

C'est un arbuste appartenant à la famille des Solanacées qui contient des alcaloïdes hautement psychoactifs dont l'atropine et la hyoscyamine. Cette famille regroupe des espèces connues telles que le datura, la belladone et la pomme de terre.

Les feuilles, les tiges, les fleurs et les graines peuvent être utilisées pour entrer dans la composition de l'Ayahuasca. (34) (35)



Figure 10 : *Brugmansia suaveolens* (d'après (35))

V.3.C. *Brunfelsia grandiflora*

Brunfelsia grandiflora (Figure 11) est un arbuste appartenant à la famille des Solanacées comme *Brugmansia suaveolens*. Les espèces du genre *Brunfelsia* sont toutes facilement confondues les unes avec les autres. On la trouve aussi sous le nom de chiric sanango ou manaca. Ses tiges et ses feuilles peuvent être ajoutées dans le mélange. Elle entraînerait des visions permettant de diagnostiquer les maladies.

Certains ajoutent les racines mais des effets néfastes ont été rapportés tels que des étourdissements, une sédation générale, une paralysie partielle du visage, une enflure de la langue, des délires et une faiblesse persistante. (34) (36)



Figure 11 : *Brunfelsia grandiflora* (d'après (36))

V.3.D. *Nicotiana tabacum*

Nicotiana tabacum (Figure 12) est une herbacée appartenant aussi à la famille des Solanacées. Elle contient un alcaloïde : la nicotine. Cette plante est utilisée dans le cadre des cérémonies chamaniques. Le chaman souffle de la fumée de tabac sur tout le corps de la personne qui va boire le breuvage. Ceci lui permettrait d'être protégé vis-à-vis des mauvais esprits.

Dans certaines tribus, du jus de feuilles vertes de tabac est consommé en plus du breuvage. Des feuilles de tabac peuvent aussi être ajoutées dans la préparation. (37) (38)



Figure 12 : *Nicotiana tabacum*
(d'après (38))

VI. Préparation de la boisson

L'Ayahuasca peut être préparée selon différentes méthodes. En effet, en fonction des régions cela peut être une macération ou une décoction. Dans tous les cas la préparation est relativement longue, requérant entre huit et dix heures de concoction.

La macération serait réalisée dans la partie la plus occidentale de l'Amazonie. Dans ce cas, les ingrédients sont mis dans l'eau froide où ils vont diffuser leurs molécules actives. Après une dizaine d'heures de macération, la préparation est filtrée et est prête à la consommation.

La décoction est la méthode la plus référencée. Elle se réalise notamment au Pérou et en Equateur. Malgré l'absence de recette universelle, les grandes étapes restent les mêmes. Tout d'abord la boisson est préparée dans une grande marmite dont l'usage n'est dédié qu'à la préparation du breuvage, une utilisation parallèle pourrait souiller la préparation.

Traditionnellement, ce sont les hommes qui préparent car selon les croyances, rien que la présence d'une femme serait susceptible de modifier les vertus de l'Ayahuasca. Mais il semblerait que cette idée soit aujourd'hui abandonnée puisqu'il existe des femmes chamans préparant elles-mêmes le breuvage. Après le recueil des ingrédients nécessaires, ceux-ci sont lavés. Les lianes sont coupées en morceaux de dix à quarante centimètres puis écrasées par un bout de bois ou une pierre. Des couches de feuilles de chacruna sont ensuite disposées sur ces morceaux obtenus. Le tout est placé dans la marmite (Figure 13) et recouvert d'eau.

Les proportions de chaque ingrédient ainsi que l'ajout de plantes additives sont subjectifs. Ainsi chaque préparation sera différente en fonction du chaman qui l'aura préparée. Toutefois certains sites Internet proposent des recettes... www.ayahuasca-info.com/fr/recettes (39)

On retrouve quelques fois « le conseil » d'ajouter un produit acide tel que du vinaigre afin de diminuer le pH de la solution et permettre ainsi une meilleure extraction de l'alcaloïde du chacruna : la DMT. Le mélange est porté à ébullition pendant quelques heures (entre 2 et 8 heures) afin d'évaporer l'eau et ne garder que 10% du volume initial.

Le jus obtenu est mis de côté dans une autre marmite. Les végétaux de la préparation subissent ensuite successivement trois à quatre décoctions dans les mêmes conditions que la première.

Les volumes de solution obtenus à chaque décoction sont mélangés, parfois filtrés, et chauffés sur feu doux afin d'épaissir et d'obtenir la fameuse boisson marron (Figure 14).

Avant d'être consommée, elle est refroidie et mise en bouteille. Elle peut être conservée jusqu'à quatre semaines. (4) (40) (41) (42) (43)



Figure 13 : Marmite contenant les ingrédients pour préparer l'Ayahuasca (d'après (42))



Figure 14 : Distribution d'Ayahuasca lors d'un rituel (d'après (43))

Après cette présentation de l'Ayahuasca, la seconde partie de ce travail va traiter l'aspect pharmacologique et toxicologique du breuvage.

PARTIE II. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la boisson et de ses constituants

I. Identification et composition chimique des plantes

I.1. *Banisteriopsis caapi*

I.1.A. Découverte

La première identification de *Banisteriopsis caapi* a été rapportée par le botaniste anglais R. Spruce. En 1851, au Brésil, il découvre l'utilisation d'une potion à base de lianes qui, après ingestion, induit des voyages dans le temps et des épisodes de clairvoyance. (19)

Quelques années plus tard, en 1858, c'est en Colombie, au Venezuela et au Pérou qu'il rencontre de nouveau cette plante appelée « ayahuasca ». Dans ces pays elle est utilisée pour la préparation d'une boisson aux propriétés similaires à celle rencontrée au Brésil. (44)

Intrigué par les effets qu'elle produit, il récolte des échantillons. Ces derniers sont envoyés en Angleterre afin d'être identifiés et analysés. N'étant pas référencée, il a nommé cette liane « *Banisteria caapi* ». En 1931, elle est renommée sous le nom « *Banisteriopsis caapi* » par le taxonome Morton. (44) Un récit équivalent concernant l'usage d'ayahuasca a été également rapporté en 1958. On le doit à Villavicencio, géographe équatorien. Il a écrit l'usage de la liane dans le cadre de sorcellerie, prophétie et divination. (45)

I.1.B. Composition chimique

La composition chimique de *B. caapi* est connue depuis les années 1920 grâce à la contribution de plusieurs scientifiques.

Tout d'abord, en 1923, le chimiste G.F. Cardenas isole un composé qu'il nomme télépathine. Ce terme a été repris l'année suivante par le pharmacologue A. Rouhier. La télépathie est définie comme une transmission de pensées ou d'impressions quelconques

d'une personne à une autre en dehors de toute communication par les voies sensorielles connues. (46)

Cette appellation a été inspirée par R. Bayon, qui prétendait que les visions produites par l'ingestion d'Ayahuasca étaient télépathiques. En effet, selon lui, les indiens utilisaient la boisson pour des occasions importantes comme par exemple la localisation des ennemis, des embuscades, des zones de chasse les plus propices ou pour trouver le partenaire le plus approprié pour le mariage. (47)

Ensuite, en 1925, une équipe de chimistes colombiens isole un alcaloïde qu'elle appelle yagéine. Puis, en 1928, le pharmacologue allemand L. Lewin, nomme sa molécule extraite banistéine. (47) Cette dernière est reconnue comme principe actif.

Enfin, en 1939, Chen et Chen publient leurs résultats sur les échantillons cueillis par Spruce en 1851. Ils concluent que la télépathine, la yagéine et la banistéine sont identiques. Ces trois appellations désignent un seul alcaloïde déjà connu sous le nom d'harmine, précédemment isolé des graines de *Peganum harmal* en 1847. (48)

Cette découverte a été confirmée en 1957 par les travaux de Hochstein et Paradies. Ces derniers ont en plus trouvé d'autres alcaloïdes : l'harmaline et la tétrahydroharmine (THH). (4)

Ces trois molécules appartiennent au même groupe chimique qui est celui des béta-carbolines. Par la suite d'autres éléments ont été découverts tels que l'harmol, appartenant au même groupe que les molécules précédentes, la procyanidine B2 et l'épicatchine qui sont deux antioxydants. (49)

Les composés identifiés, ont par la suite été quantifiés. Les teneurs en alcaloïdes dans les échantillons de *B. caapi* varient considérablement. Certains auteurs annoncent une moyenne de 0,5% d'alcaloïdes totaux dans la plante (3) quand d'autres évoquent une concentration entre 0,05% et 1,95%. (50)

Ces variations observées pourraient être dues à différents facteurs tels que l'âge de la plante et ses conditions de croissances (composition du sol, exposition à la lumière, apport hydrique). (40) Malgré ces fluctuations, dans la littérature les auteurs s'accordent sur le fait que l'harmine est le composé majoritaire. Il serait présent à hauteur de 0,31 à 8,43 mg/g de plante sèche. La THH est le second composé en termes de proportion, avec 0,05 à 2,94 mg/g de plante sèche. Puis l'harmaline est chiffrée entre 0,03 à 0,83 mg/g de plante sèche. Les autres molécules sont présentes à l'état de traces. (51) (52)

I.2. *Psychotria viridis*

I.2.A. Découverte

En 1886, Simson rapporte que les indiens de l'Equateur boivent l'Ayahuasca, un mélange de feuilles et de bois. Les végétaux n'ont pas été identifiés mais cet écrit est la première preuve que l'écorce de *B. caapi* n'est pas utilisée seule dans l'élaboration du breuvage. (45)

Ce n'est qu'un siècle plus tard (1960) que R.E. Schultes, botaniste américain, identifie, dans la boisson, les feuilles de *Psychotria viridis*. Ces dernières sont ajoutées dans la préparation pour renforcer et étendre les visions. (45)

I.2.B. Composition chimique

En 1968, le pharmacologue Der Marderosian a révélé la présence de diméthyltryptamine (DMT) dans les feuilles de *P. viridis*. A cette date, l'alcaloïde était déjà connu. (4)

En effet, il a tout d'abord été synthétisé, en 1931, par R. Manske, un chimiste germano-canadien. (53) Par la suite, en 1946, le chimiste brésilien O. Gonçalves, a isolé un composé des racines de *Mimosa tenuiflora*. Il l'avait nommé nigérine qui s'est avéré être la DMT. (54) (55)

Une fois la composition dévoilée, des scientifiques se sont intéressés aux concentrations en alcaloïdes dans les feuilles de *P. viridis*.

Les taux de DMT sont très variables selon les échantillons. J.C. Callaway, chercheur en pharmacologie, a montré une variation circadienne du taux de DMT dans *P. viridis*. Afin de démontrer ce phénomène, il a récolté des feuilles dans le même arbuste, à différents horaires de la journée (toutes les 3 heures). Comme on peut voir sur la Figure 15, la concentration en DMT augmente de minuit à 6h00 du matin, puis diminue légèrement entre 6h00 et 9h00. Aux alentours de 9h00, la concentration augmente progressivement pour atteindre son maximum vers 18h00. Après ce pic, le taux chute brutalement. (51)

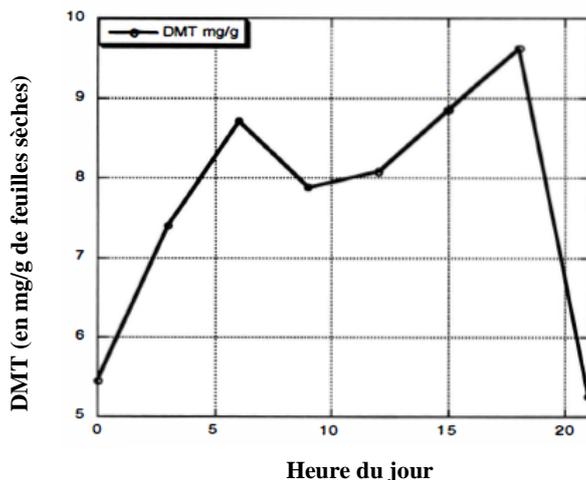


Figure 15 : Variation circadienne de la concentration de DMT dans les feuilles de *P. viridis* (d'après Callaway, 2005)

Cette fluctuation n'a pas d'explications précises. Cependant, la production de DMT coïnciderait avec le taux de rayonnement ultraviolet (UV). Ainsi, des chercheurs ont avancé l'hypothèse que la plante produirait de la DMT afin de se protéger des rayonnements. (51)

Les taux d'alcaloïdes rapportés varient de 5,5 à 9,5 mg/g de feuilles sèches. Un autre auteur a rapporté des valeurs supérieures allant jusque 17,75 mg/g. (50)

Les compositions chimiques *B. caapi* et *P. viridis* étant connues, nous allons maintenant nous intéresser aux profils pharmacologiques et toxicologiques des alcaloïdes de ces dernières. Dans un premier temps nous développeront les bêta-carbolines, puis nous poursuivront par la DMT.

II. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques des alcaloïdes

II.1. Bêta-carbolines

Le groupe chimique des carbolines dérive du tryptophane (Figure 16). Elles constituent un ensemble de composés hétérocycliques avec une structure pyrido indolique. En effet, le noyau de base comporte un indole (représenté en rouge sur la Figure 17) accolé à un noyau pyridine (représenté en bleu sur la Figure 17).

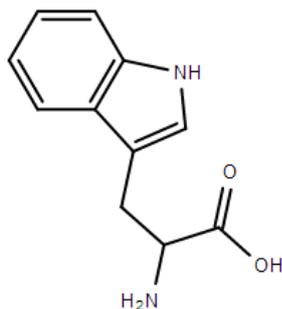


Figure 16 : Structure chimique du tryptophane (d'après Allen, 1980)

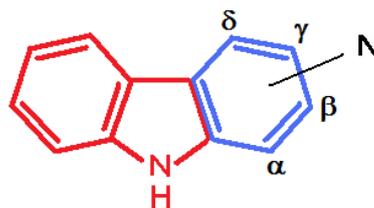


Figure 17 : Noyau de base des carbolines (d'après Allen, 1980)

La position de l'atome d'azote (N) varie sur le cycle pyridine, ce qui différencie quatre classes de carbolines : α , β , γ ou δ -carboline. Nous développerons par la suite le groupe des β -carbolines étant donné leur présence dans la composition chimique de *P. viridis*. (56) (57)

II.1.A. Présentation et structures

II.1.A.a. Présentation

Les β -carbolines sont présentes dans le monde du vivant, notamment chez les champignons, les angiospermes, mais également sous forme endogène chez les mammifères. (58)

La biosynthèse (Figure 18) se produit par la réaction de Pictet-Spengler au cours de laquelle il se produit une condensation de la tryptamine avec l'acétaldéhyde. Le composé obtenu est une base de Schiff qui va se réorganiser pour donner le tétrahydro- β -carboline (THBC). Celle-ci se transforme en β -carboline par deux oxydations successives. (59) (60) (61)

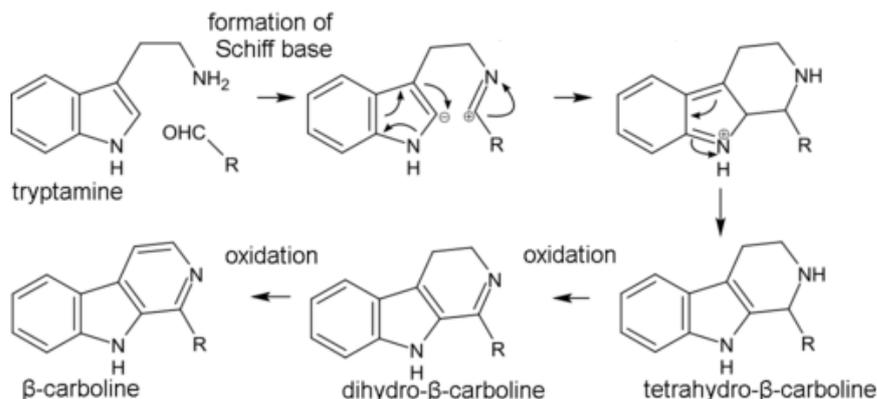


Figure 18 : Synthèse endogène des bêta-carbolines (d'après Dewick, 2002)

II.1.A.b. Structures

L'harmine ou 7-méthoxy-1-méthyl-9H-β-carboline (Figure 19) est le composé majeur présent dans l'écorce d'ayahuasca. (51) (62)

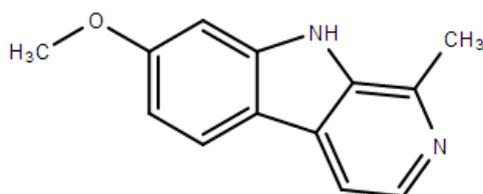


Figure 19 : Structure chimique de l'harmine (d'après (62))

La seconde molécule en termes de proportion est la tétrahydroharmine ou 7-méthoxy-1-méthyl-4,9-dihydro-3H-β-carboline. Dans certaines publications on la retrouve sous le nom de leptafloquine (Figure 20). (51) (52) (63)

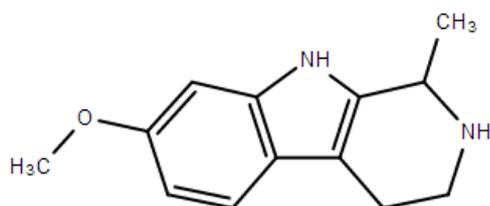


Figure 20 : Structure chimique de la tétrahydroharmine (d'après (63))

L'harmaline ou 7-méthoxy-1-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H- β -carboline (Figure 21) est l'alcaloïde minoritaire parmi les trois principaux présents dans le breuvage. (51) (64)

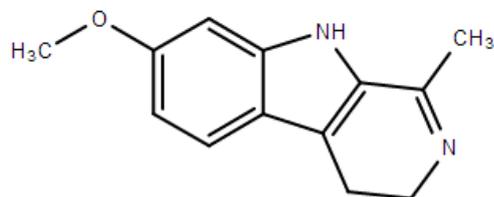


Figure 21 : Structure chimique de l'harmaline (d'après (64))

II.1.B. Propriétés

Les β -carbolines présentent une large gamme d'activités pharmacologiques et biologiques en raison de leurs nombreux sites d'action. En effet, on leur attribue des actions neuro-actives, antimicrobiennes, antivirales, antioxydantes, cytotoxiques, anticancéreuses, anti-VIH, antiparasitaires, analgésiques, cardiovasculaires et hallucinogènes. (48) (58) (65) (66)

Malgré des affinités pour de nombreux sites, ce sont les propriétés inhibitrices de l'harmine qui sont les plus étudiées. Parmi elles, son activité sur la monoamine oxydase A (MAO-A) est particulièrement référencée car elle est à la base des effets du breuvage.

II.1.C. Sites de liaison

II.1.C.a. Monoamine oxydase

Les monoamines oxydases (MAO) sont des enzymes mitochondriales présentes chez l'humain dans de nombreux organes tels que l'intestin, le foie, le rein et le cerveau. Elles sont responsables de la dégradation d'amines biogènes et alimentaires. (62) (67) (68)

Elles existent sous deux formes : la MAO-A et la MAO-B. La MAO-A oxyde de préférence la sérotonine et la norépinephrine, tandis que la MAO-B oxyde préférentiellement la phényléthylamine. Les deux formes peuvent oxyder la dopamine. (69)

L'activité de ces enzymes peut être interrompue par l'utilisation d'inhibiteurs dénommés IMAO. Ces derniers peuvent être utilisés pour traiter des pathologies telles que la maladie de Parkinson et les états dépressifs majeurs.

Dans des cas de dépressions caractérisées, on peut utiliser les IMAO-A. Ils diminuent la dégradation des monoamines cérébrales. Leur utilisation est assez restreinte car ils sont assez mal tolérés et peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Les deux molécules sur le marché sont : le moclobémide (MOCLAMINE[®]) et l'iproniazide (MARSILID[®]). (70)

Les IMAO-B ont une indication dans la maladie de Parkinson. Ils sont proposés en monothérapie à la phase initiale de la maladie, lorsque la gêne est minime et parfois en cas de fluctuation chez les patients traités par L-dopa. Ils permettent d'augmenter le taux de dopamine. Les deux molécules utilisées sont : sélégiline (DEPRENYL[®]) et rasagiline (AZILECT[®]). (71)

Dans le cas de nos composés, l'harmine et l'harmaline sont deux puissants inhibiteurs sélectifs de la MAO-A à des concentrations nanomolaires, et inhibent très faiblement la MAO-B. (72) Ainsi, après ingestion du breuvage, au niveau cérébral, les taux de sérotonine et de dopamine augmentent. Au niveau périphérique, l'inhibition de la MAO-A évite la dégradation de la DMT, l'alcaloïde apporté par *P. viridis*. Ce phénomène maintient l'activité de la DMT lui permettant d'effectuer son rôle psychoactif. (73)

II.1.C.b. Kinase régulée par la phosphorylation de la tyrosine à double spécificité

L'harmine est un inhibiteur de haute affinité de la protéine DYRK1A (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A). L'harmine inhibe l'activité de cette kinase par compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de son site de liaison. Le gène *DYRK1A*, est impliqué dans la phosphorylation de la protéine tau. L'hyperphosphorylation de cette dernière en réduit son activité biologique. (74)

II.1.C.c. Autres cibles

D'autres cibles moléculaires potentielles ont été identifiées permettant d'expliquer les effets pharmacologiques centraux de l'harimine. Malgré une affinité modeste, ces différentes cibles incluent les kinases dépendantes de cycline (CDK1, 2 et 5), les récepteurs de la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}), les récepteurs aux imidazolines I1 et I2. (48) (50) (66)

II.1.D. Pharmacocinétique

Les β -carbolines peuvent être utilisées par voie orale ou par voie injectable. Les doses entraînant des effets chez l'homme sont référencées pour l'harimine et l'harmaline.

Par voie orale, les effets seraient ressentis entre 150 et 400 mg d'harmaline, et, entre 300 et 800 mg d'harimine. En fonction de la dose ingérée, ces manifestations perdureraient entre 5 et 8 heures. Par voie intraveineuse, les doses entraînant un effet seraient comprises entre 70 à 100 mg d'harmaline, et entre 140 et 200 mg d'harimine. (65) Les publications scientifiques n'évoquent pas les doses de THH entraînant un effet.

La distribution des molécules se fait dans tout l'organisme, et, il est reconnu qu'elles passent la barrière hémato-encéphalique (BHE). (56) Par la suite, l'harimine et l'harmaline sont métabolisées par le cytochrome P450 2D6. Elles subissent une O-déméthylation pour donner respectivement l'harmol et l'harmalol. (75)

II.1.E. Dosage

Le dosage des β -carbolines peut s'effectuer dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il peut se réaliser par chromatographie liquide à haute performance (HPLC : high pressure liquid chromatography) couplée à une détection de fluorescence ou d'absorption ultraviolette (HPLC-UV), et par chromatographie gazeuse (GC : gas chromatography) couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS : gas chromatography-mass spectrometry). (76) (77)

II.1.F. Toxicité

L'ingestion de β -carbolines entraîne plusieurs effets indésirables. On retrouve notamment des manifestations non spécifiques telles que des troubles digestifs comme des nausées et des vomissements. Au niveau musculaire, de manière plus marquée, une faiblesse est ressentie, et est accompagnée de tremblements de tous les membres et d'engourdissements. Il a même été décrit des cas de paralysie des membres postérieurs puis antérieurs, chez des animaux, après injections de β -carbolines. Ces paralysies ont été accompagnées de convulsions. (21) (78)

De plus, des sueurs et des étourdissements peuvent survenir. Après cette première phase symptomatique, le sujet est détendu et semble ne plus avoir d'intérêt pour ce qui l'entoure. (65) (21) Les effets cardiovasculaires apparaissent par la suite et se manifestent par une bradycardie, une arythmie et une hypotension. (66) (79)

La toxicité d'une substance peut être évaluée par la détermination de sa dose létale 50 (DL50). Cette dernière correspond à la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentations précises. (80)

Chez le rat, la DL50 par voie orale des β -carbolines est de 120mg/kg. Cette valeur n'a pas été extrapolée à l'être humain. (81)

II.2. Diméthyltryptamine

II.2.A. Présentation et structure

La DMT est un puissant hallucinogène. Cette propriété est reconnue depuis 1956. Elle a été classée à l'échelle internationale comme stupéfiant, avec une inscription sur l'annexe 1 de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. (82) (83) (84)

Dans la littérature, on la trouve sous les appellations N, N- diméthyltryptamine et 2-(1H-indol-3-yl) - N,N-diméthyléthanamine. Dans la rue, les vendeurs et les usagers la nomme : voyage de l'homme d'affaire, quarante-cinq minutes de psychose ou encore Dimitri. (84) (85)

Tout comme les carbolines, la DMT (Figure 22) est issue du tryptophane. Elle représente la molécule principale des tryptamines hallucinogènes.

Cette famille chimique comprend également d'autres substances psychotropes connues, ayant toutes le noyau tryptamine (Figure 23). On peut nommer par exemple le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) (Figure 24), l' α -méthyltryptamine (AMT) (Figure 25) et la psilocine (Figure 26). (86) (87) (88) (89)

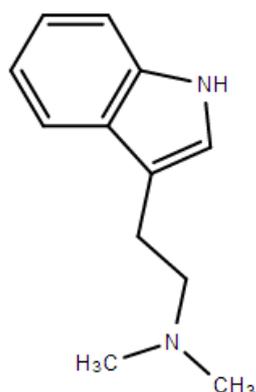


Figure 22 : Structure chimique de la DMT (d'après (85))

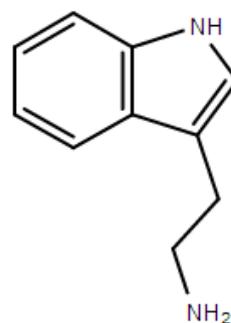


Figure 23 : Structure chimique de la tryptamine (d'après (86))

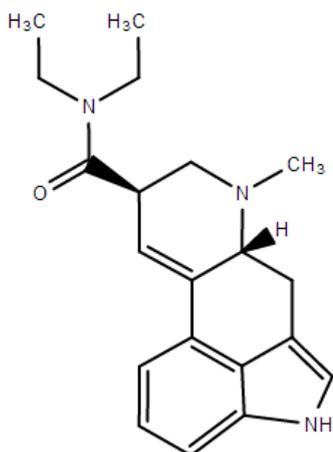


Figure 24 : Structure chimique du LSD (d'après (87))

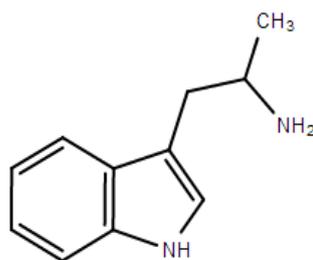


Figure 25 : Structure chimique de l'AMT (d'après (88))

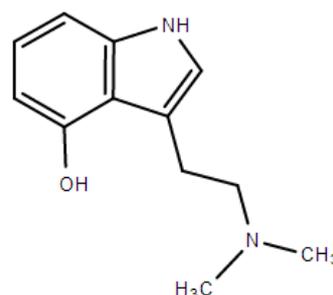


Figure 26 : Structure chimique de la psilocine (d'après (89))

II.2.A.a. DMT endogène

Produite dans un premier temps par synthèse chimique, la DMT est naturellement présente dans le monde végétal et animal. Les principaux genres de plantes contenant cet alcaloïde indole incluent *Phalaris*, *Delosperma*, *Acacia*, *Desmodium*, *Mimosa*, *Virola* et *Psychotria*. (90)

Chez certaines espèces animales, notamment les mammifères, il s'agit d'un composé endogène retrouvé dans le sang, le LCR et les urines. A ce jour, il ne semble pas exister d'études quantitatives concluantes mesurant le taux de DMT produit par l'organisme, en raison de plusieurs hypothèses : une production instable, un métabolisme rapide, et/ou une liaison probable de cet alcaloïde à des éléments sanguins tels que les plaquettes. (91) (92) (93)

Plusieurs études ont révélé une augmentation de la production dans des situations de stress. (94) (93) Néanmoins, le mécanisme induisant cette augmentation n'est pas connu. Les hypothèses avancées sont soit une production accrue de la molécule par augmentation de l'activité enzymatique, soit une diminution du métabolisme de la DMT. (93)

Lors de la synthèse endogène, le tryptophane subit dans un premier temps une décarboxylation afin de former la tryptamine. Celle-ci est soumise à deux méthylations successives effectuées par l'enzyme indoléthylamine-N-méthyltransférase (INMT), qui transfère un groupe méthyle du cofacteur S-adénosylméthionine (SAM) sur la molécule. Cette réaction est représentée sur la Figure 27. (95)

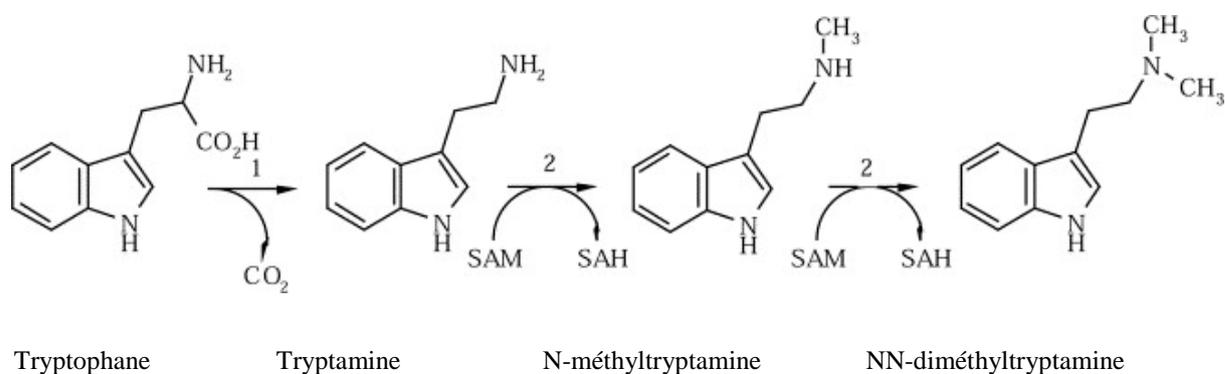


Figure 27 : Synthèse endogène de la diméthyltryptamine (d'après Jacob *et al.*, 2005)

II.2.A.b. DMT synthétique

La synthèse chimique est bien plus complexe que la synthèse endogène. Elle a fait l'objet d'une publication où les différentes étapes sont indiquées pour sa synthèse et ses dérivés. (96)

La DMT synthétique se présente sous forme de poudre cristalline blanche. Il peut être noté que selon son degré de pureté, elle peut prendre des teintes roses, beiges, jaunâtres voire brunes. (60) (84)

II.2.B. Propriétés

Les spéculations sur le rôle de la DMT sont nombreuses. Aurait-elle une implication dans les psychoses, les rêves, la créativité, l'imagination, les visions sur la religion ? Les avis et résultats d'études sont assez divergents. Un grand nombre de chercheurs s'est tourné vers la potentielle responsabilité de cette substance dans la schizophrénie, sans réellement conclure sur son implication dans cette pathologie. L'étude du psychiatre hongrois Frecska *et al.* suggère au contraire que le DMT serait un neuroprotecteur. (93) Plus récemment, il a été proposé que la DMT endogène aurait un rôle anxiolytique. (95) Face à ces discours différents, il est difficile de conclure sur les véritables rôles de cette mystérieuse molécule.

II.2.C. Sites de liaison

II.2.C.a. Récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs sérotoninergiques, aussi appelés récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5-HT), sont des récepteurs du système nerveux central et périphérique activés par la sérotonine. Ils sont classés en sept groupes : 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 et 5-HT7, chacun pouvant avoir des sous-classes A, B, etc.

Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) selon diverses modalités, à l'exception du récepteur 5-HT3. De ce fait, ils modulent la sécrétion de nombreux neurotransmetteurs et de plusieurs hormones. Ainsi, les récepteurs de la sérotonine influencent maints processus biologiques et neurologiques tels que l'agressivité, l'anxiété, la pensée, la mémorisation, l'humeur, la nausée, l'appétit, le sommeil et la

thermorégulation. C'est pourquoi, cela explique que plusieurs traitements médicamenteux ou substances psycho-actives comme les hallucinogènes ont pour cible ces récepteurs. (97)

Il a été prouvé que les effets hallucinogènes sont engendrés par la liaison d'une substance sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}. (98) La DMT est un agoniste sérotoninergique ayant une forte affinité pour ces récepteurs d'où l'explication des visions hallucinogènes. Elle se lie aussi sur les récepteurs 5HT_{2C} mais de manière moins prononcée. (99)

Cependant, sous l'emprise de cette drogue, des effets observés chez le rat tels que des secousses et des tremblements ne sembleraient pas être imputés à ces liaisons. L'existence d'une autre cible pour cet alcaloïde a donc été proposée. Les recherches ont mené à la découverte de deux autres cibles, il s'agit du récepteur Sigma 1 et du récepteur TAAR (Trace Amine-Associated Receptor). (91) (98) (100)

II.2.C.b. Récepteur Sigma 1

Les récepteurs Sigma sont des protéines chaperonnes régulées par un ligand dont la fonction inclue l'inhibition de différents canaux ioniques sensibles à la tension. (100) Ils ont été décrits pour la première fois en 1976, dans plusieurs tissus (cérébral, cardiaque, hépatique, pulmonaire, splénique, surrénal et pancréatique), et sont divisés en deux groupes nommés σ_1 et σ_2 . (100) (101)

La liaison de certains ligands comme la pentazocine, un opioïde analgésique, sur ce récepteur entraîne une augmentation de la contractilité cardiaque. (101) La liaison de la DMT sur ce récepteur pourrait expliquer des effets secondaires de ce type. Cependant, dans la littérature, les conséquences exactes de cette liaison ne semblent pas élucidées. Les avis divergent et les hypothèses sont nombreuses. Ainsi, pour certains, la liaison de la DMT au σ_1 pourrait intervenir en partie sur les effets psychotomimétiques du DMT, tels que les hallucinations visuelles chez l'homme (100). Pour d'autres, ces récepteurs pourraient être impliqués dans la dépendance, la dépression, l'amnésie, la douleur, les accidents vasculaires cérébraux et le cancer. (93)

II.2.C.c. Récepteur TAAR

Les « trace amines » (TA) sont des précurseurs ou des produits intermédiaires dans la synthèse des neurotransmetteurs et se trouvent en quantité infime dans la nourriture et l'organisme. Leurs récepteurs sont des RCPG nommés TAAR. Découverte en 2001, cette famille de récepteur est codée par 9 gènes chez l'homme. À ce jour, seuls les ligands endogènes des récepteurs TAAR1 (tyramine, β -phénéthylamine, octopamine et dopamine) et TAAR4 (tyramine et β -phénéthylamine) ont été identifiés. (102)

Un lien a été évoqué entre les TAAR et plusieurs pathologies telles que la dépression, le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles du comportement alimentaire et la maladie de Parkinson chez l'homme. (102) La DMT se lie au TAAR-1 avec une affinité élevée. (93) Cette liaison pourrait participer aux effets pharmacologiques et psychédéliques de cette molécule. Des études ont tenté de clarifier un lien entre ces récepteurs et les troubles psychiatriques mais les résultats sont contradictoires, notamment pour leur implication dans la symptomatologie schizophrénique (y compris les hallucinations). (100)

II.2.D. Pharmacocinétique

La DMT peut être consommée de différentes façons. Snifée, inhalée ou injectée par voie IV, les effets de la DMT pure sont ressentis en 10 à 60 secondes. Ces derniers augmentent jusqu'à 2-3 minutes, puis régressent. Les manifestations, même à moindre mesure, peuvent persister environ 30 minutes. L'effet hallucinogène est caractérisé pour des doses comprises entre 0,2 à 0,4 mg/kg. (82)

En intramusculaire, le pic plasmatique est atteint en 10 minutes et les conséquences sont ressenties pour des doses comprises entre 0,7 et 1 mg/kg. Par voie orale elle est inactive. (103)

En effet, une fois ingérée elle est rapidement métabolisée par les MAO. Elle ne peut donc pas entrer dans la circulation sanguine et atteindre ses sites de fixation.

Une métabolisation par la voie des peroxydases est également supposée. (93)

II.2.E. Dosage

La DMT est retrouvée dans le sang, l'urine et le LCR. (93) Elle peut être dosée par GC couplée à un détecteur azote/phosphore (GC/NPD) ou couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS). (76)

La quantification de cet alcaloïde peut également être réalisée par HPLC-MS. (3) (77)

II.2.F. Toxicité

La toxicité de la DMT s'exprime principalement par les nombreux effets secondaires qui peuvent être séparés en trois domaines : psychologique, physiologique et hormonal.

L'aspect psychologique comprend les effets les plus décrits, à savoir, les hallucinations. En effet, sous l'emprise de cette drogue, les usagers perçoivent des images colorées et des sons. Ils peuvent présenter des troubles de la parole notamment des écholalies qui consistent à répéter de manière systématique les derniers mots entendus. Outre une perception altérée du temps, ils ont des visions dites kaléidoscopiques, c'est-à-dire des suites rapides d'impressions, de sensations vives et variées. (104)

Concernant les signes physiologiques, on peut noter les répercussions sur le comportement se manifestant par des agitations, une irritabilité, des épisodes de confusion et d'amnésie, des cauchemars, des attaques de panique et parfois des idées suicidaires. (84) (105) (106)

Quand elle est fumée, des douleurs pulmonaires peuvent être ressenties. (106)

Après la consommation, l'euphorie peut persister et des états paranoïaques peuvent apparaître. (84)

Les autres troubles causés par la DMT sont l'augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, l'accélération de la fréquence respiratoire et une sudation excessive due à une augmentation de la température corporelle. Elle entraîne aussi une dilatation des pupilles. (106) Enfin, au niveau hormonal elle provoque une augmentation de β -endorphines, de cortisol, de prolactine et d'hormone de croissance. (77)

Ces effets sont temporaires, néanmoins, il y a des mises en garde quant aux risques d'effets toxiques sévères. Ceux-ci évoquent des risques d'agitation extrême et états

délirants chroniques, mais aussi des atteintes organiques (rhabdomyolyse, insuffisance hépatique et rénale, infarctus du myocarde et hémorragie pulmonaire). (106)

Afin d'évaluer la toxicité de la DMT, la DL50 a été estimée chez la souris. Elle s'avère être de 32 mg/kg par voie IV. Cette valeur a été extrapolée pour déterminer la DL50 chez l'Homme. Pour cela, l'auteur a considéré que l'humain est vingt fois plus sensible que le rongeur, ce qui correspondrait à une DL50 par voie IV de 1,6 mg/kg pour l'être humain. A partir de cette extrapolation, la DL50 par voie orale chez l'Homme a été estimée à 8 mg/kg. (107)

La DMT ne provoquerait pas de dépendance, mais il n'est pas exclu qu'en cas de consommation répétée, un phénomène de tolérance s'installe, poussant alors à augmenter les doses afin de ressentir un effet. (108)

III. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la boisson

III.1. Taux d'alcaloïdes dans le breuvage

Précédemment nous avons vu les concentrations moyennes d'alcaloïdes dans les deux espèces botaniques entrant dans la composition de l'Ayahuasca. Nous allons voir maintenant les concentrations présentes dans le breuvage.

F. Bois-Mariage, psychologue spécialiste de l'hypnotisme, a fait une synthèse de différentes analyses d'échantillons qui sont retranscrits dans le Tableau II. (41)

Tableau II : Analyses quantitatives d'Ayahuasca : concentrations et doses moyennes des principaux alcaloïdes par prise. (d'après Bois Mariage, 2002)

La dose par prise a été fixée à 75 mL.

	Contexte	Nombre d'échantillons	Harmine (mg/mL) dose / prise	THH (mg/mL) dose / prise	DMT (mg/mL) dose / prise	Techniques utilisées et remarques
Rivier & Lindgren (1972)	Indiens Kulina et Sharanawa, Rio Purús, Pérou	6	0,14 +/- 0,06 30 mg	0,052 +/- 0,03 10 mg	0,12 +/- 0,04 25 mg	GC-MS
McKenna <i>et al.</i> , (1984)	Guérisseurs métis de Pucallpa, Pérou	5	4,67 +/- 0,2 280 mg	1,60 +/- 0,08 96 mg	0,6 +/- 0,06 36 mg	HPLC-UV
Liwszyc <i>et al.</i> , (1992)	Santo Daime (Amérique du Sud)	1	1,49 112 mg	1,39 104mg	0,53 40 mg	GC-MS provenance et volumes des prises non précisés
Don <i>et al.</i> , (1998)	Santo Daime, Céu do Mar, Rio de Janeiro, Brésil	4	0,47 56 mg	0,58 44 mg	0,55 41 mg	HPLC-UV pas d'écart type
Callaway <i>et al.</i> , (1999)	União do Vegetal, Nucleo Caupuri, Manaus, Brésil	1	1,7 152 mg	1,07 159 mg	0,24 35,5 mg	HPLC-UV

Tout comme dans les plantes, les concentrations varient selon les échantillons analysés. Ces variations étant dues à plusieurs facteurs : ceux relatifs aux plantes comme exposés dans les paragraphes précédents, mais aussi ceux relatifs à la préparation de la boisson. Par exemple, dans la région de Rio Purús le temps d'ébullition est d'une heure alors qu'à Pucallpa le breuvage est bouillit durant une dizaine d'heures. (109)

Concernant les β -carbolines, on retrouve comme dans *B. caapi*, une majorité d'harmine suivie de THH. Selon l'analyse de F. Bois-Mariage, le taux d'harmine varierait entre 30 et 280 mg par dose de boisson ingérée, et la concentration en harmaline a été évaluée à moins de 6 % des alcaloïdes totaux.

La variation pour la DMT est moins importante, oscillant entre 25 et 41 mg par dose.

III.2. Interaction entre les β -carbolines et la DMT

Nul ne connaît l'origine précise de l'Ayahuasca mais la synergie d'action entre les deux classes d'alcaloïdes fascine toujours les chercheurs. Comment les autochtones ont-ils créé une boisson psychoactive à partir de deux plantes qui, consommées séparément, n'ont pas d'effets psychoactifs majeurs ?

Après la révélation des ingrédients et de leurs compositions, Holmstedt et Lindgren en 1967, ont proposé une hypothèse. Ils savaient que la DMT était responsable d'effets psychoactifs. Cependant, l'inactivité de cette molécule par voie orale était également connue. Ainsi ils ont suggéré que les β -carbolines inhibaient les MAO, enzymes responsables de la dégradation de la DMT. Cette idée a été acceptée, puis confirmée expérimentalement par McKenna *et al.* en 1984. (72) (73)

Quelques années plus tard, cette connaissance a entraîné la mise au point d'Ayahuasca synthétique appelé « pharmahuasca ». Cela se présente sous forme de capsules renfermant de la DMT ou autres tryptamines associées à de l'harmine ou d'autres β -carbolines. Ainsi, différentes formulations ont été testées afin de déterminer les quantités de DMT entraînant des effets psychoactifs, et les quantités de β -carbolines nécessaires au maintien de la DMT active.

Callaway a rapporté que 141 mg d'harmine pourrait activer 35 à 40 mg de DMT. (72) (103)

L'application de ces résultats au breuvage n'est pas aisée car l'Ayahuasca renferme plusieurs β -carbolines. Ces dernières agissent conjointement pour permettre l'activation de la DMT.

III.3. Effets et toxicité du breuvage

III.3.A. Effets à court terme

Les premières manifestations apparaissent au cours de la demi-heure après l'ingestion d'Ayahuasca. Il s'agit de l'altération de l'état de conscience et les troubles digestifs. Les β -carbolines peuvent être impliquées dans ces effets, mais aussi le breuvage en lui-

même. En effet, les utilisateurs rapportent l'amertume de la boisson leur entraînant des nausées et vomissements voire des diarrhées. Selon les traditions, ces effets font partis du rituel afin de purger l'organisme.

Les autres effets apparaissent au fur et à mesure après 45 à 60 minutes, puis s'intensifient pendant une demi-heure pour décliner par la suite. On retrouve les effets décrits précédemment pour chacun des composants dans les paragraphes correspondants. L'apparition des hallucinations est plus tardive par comparaison à l'administration de DMT pure. (72)

Outre l'observation de figures géométriques colorées, d'autres visions sont rapportées par les utilisateurs d'Ayahuasca. Des visions animales impliquant un jaguar ou un serpent sont régulièrement évoquées : soit les usagers sont dans la peau de l'animal, le mimant alors, soit ils se voient confronté à un animal. (110) L'implication de ces bêtes pourrait être expliquée par l'environnement où se déroule l'expérience, à savoir dans la forêt amazonienne.

Au niveau cardiovasculaire, la consommation du breuvage entraîne une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle pendant 1h à 1h30 après l'ingestion. Ces augmentations sont tout de même moins importantes que lorsque la DMT est consommée pure. Par la suite, les constantes redeviennent normales voire tendent vers une légère bradycardie et hypotension. (3)

L'expérience est généralement finie en 3 heures. Quelques auteurs évoquent des effets pouvant persister 6 heures. (3) Elle est souvent suivie d'un profond sommeil. (72)

La toxicité s'exprime par les effets secondaires. Il faut tout de même noter un point important pour éviter des conséquences pouvant s'avérer fatales. Une interaction existe entre l'Ayahuasca et les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Cette classe médicamenteuse est composée de la fluoxétine (PROZAC[®]), fluvoxamine (FLOXYFRAL[®]), paroxétine (DEROXAT[®]), sertraline (ZOLOFT[®]), citalopram (SEROPRAM[®]) et escitalopram (SEROPLEX[®]).

L'association du breuvage et de ces médicaments peut entraîner un syndrome sérotoninergique pouvant être à l'origine de décès. (3)

Le syndrome sérotoninergique est caractérisé par un excès de sérotonine au niveau du système nerveux central. Il se manifeste par plusieurs symptômes.

Au niveau psychique, il peut s'exprimer par des confusions, des agitations, des hypomanies voire des convulsions. Des symptômes musculaires peuvent également accompagner ces états comprenant : tremblements, rigidité, myoclonies, hyperréflexie. De plus, d'autres signes fonctionnels peuvent aussi se manifester tels que des frissons, sudations, diarrhées, tachycardie. (111) (112)

Des cas de crises psychopathologiques ont été décrits. Au cours de ces épisodes le sujet présente une allure psychotique avec des bouffées délirantes. La prévalence ne semble pas élevée mais le risque existe, notamment chez les personnes qui expérimentent le breuvage pour la première fois. (41)

III.3.B. Effets à long terme

Les conséquences de la consommation chronique d'Ayahuasca ne sont pas très claires. La toxicité serait surtout due à la DMT, mais tout de même moins importante que si elle était consommée pure. (93) Cependant des changements cérébraux auraient été remarqués chez des consommateurs réguliers d'Ayahuasca. Des imageries par résonance magnétique (IRM) pratiquées sur ces usagers auraient montré une différence dans la structure de la ligne médiane par rapport aux témoins. (77)

Une autre modification aurait été notée chez des membres de longue date du mouvement religieux l'União do Vegetal. Il s'agirait d'une augmentation significative du nombre de site de liaison à la sérotonine au niveau des plaquettes sanguines. (113)

Le profil pharmacologique étant présenté, nous allons maintenant nous intéresser aux différents usages de l'Ayahuasca.

PARTIE III. Evolution des usages

I. Zone d'usage traditionnel de l'Ayahuasca

L'usage de l'Ayahuasca s'étendrait sur une majeure partie de la forêt amazonienne. Ainsi, comme on peut le voir sur la Figure 28, neuf pays sont concernés, à savoir la Bolivie, le Brésil, la Colombie, l'Equateur, la Guyane, le Guyana, le Pérou, le Suriname et le Venezuela.

Des communautés autochtones utilisant le breuvage ont aussi été répertoriées mais vivent en dehors de cette zone. (114)



Figure 28 : Carte géographique indiquant les zones d'usage traditionnel de l'Ayahuasca (d'après (114))

II. Usage traditionnel

Dans son usage traditionnel, l'Ayahuasca est utilisée dans les coutumes chamaniques et dans les pratiques au sein de certains mouvements religieux. Dans les deux cas, les esprits sont convoités, l'un appelle les esprits de la forêt quand l'autre s'en réfère aux esprits saints. Cependant, l'usage chamanique demande deux étapes de préparation avant la consommation, il s'agit de la purge et de la diète.

II.1. Le rituel chamanique

II.1.A. La purge

La purge, ou la purga comme on l'appelle localement, est une étape importante avant d'ingurgiter la potion. Elle a pour but de préparer le corps et l'esprit, en éliminant toutes les mauvaises substances du corps telles que les toxines et les émotions négatives. Cette purification implique l'usage de différentes plantes purgatives choisies par les chamans. La plante la plus utilisée est *Aristolochia didyma*, aussi nommée yawar panga (Figure 29). La sève et les feuilles sont utilisées pour faire un breuvage provoquant des vomissements, des défécations et des sueurs sur plusieurs heures. De plus, il faut boire 3 à 4 litres d'eau ce qui permet aussi d'éliminer des substances par les urines.

Elle serait la plante la plus purgative, et, selon les discours locaux, sa consommation permet un pouvoir de purification à la fois physique, mentale et émotionnelle. (2) (115) (116) (117)

Une autre plante pouvant être utilisée est *Tagetes erecta* (Figure 30) aussi connue sous le nom de *Rosa sisa* ou Ayasisa en Amérique du sud, et, en France, sous le nom de Rose d'Inde. Son usage est assez peu répertorié. (115) (118)



Figure 29 : *Aristolochia didyma* (d'après Sasaki)



Figure 30 : *Tagetes erecta* (d'après (118))

Lorsque cette étape est terminée, la diète peut alors commencer.

II.1.B. La diète

En théorie cette seconde étape doit se dérouler sur sept jours minimum, et peut s'étendre jusqu'à un mois. Cette semaine de diète a lieu dans la forêt où chaque personne est isolée dans une cabane comprenant le nécessaire pour se reposer (lit ou hamac). Au cours de cet isolement, quelques restrictions sont imposées. En effet, les sujets subissent un régime alimentaire très strict. Certaines denrées et boissons sont interdites telles que le porc, le poulet, les graisses, le sel, le sucre, les épices et l'alcool. La nourriture autorisée se compose de poissons fumés, de certains animaux de la jungle comme des serpents et une ou deux variétés de singes, des insectes, du riz et du manioc. (2)

En plus des restrictions alimentaires, l'abstinence sexuelle est exigée, ainsi que les contacts avec des femmes, notamment celles qui sont en âge de procréer. Selon les légendes, une violation de ces interdictions causerait la maladie voire la mort. (11)

Dans le cadre de séances chamaniques organisées, il est préconisé d'appliquer ces restrictions quelques semaines avant le départ. En effet, étant donné que de nombreux séminaires se déroulent sur une semaine, cela permet de raccourcir l'étape de diète à un ou deux jours pour accéder plus rapidement à la consommation de l'Ayahuasca.

Ainsi, la faim, la solitude et l'environnement sauvage tendent à favoriser un état de conscience permettant un contact avec la nature. C'est comme une régression transitoire de l'homme à l'état naturel. Cet état est favorable à la consommation du breuvage afin d'être à même de recevoir les messages qui seront transmis par l'ayahuasca. (116)

II.1.C. La cérémonie rituelle

Chaque participant est appelé à rejoindre une grande maison en bois, appelée maloca, où va se dérouler la séance chamanique. Ces sessions se passent normalement le soir dans l'obscurité totale. De plus, quelques règles sont imposées pour ces séances. En effet, il est demandé de prévoir des vêtements légers de couleur clair, et de ne pas se parfumer ou utiliser des répulsifs anti-insectes dont les odeurs pourraient perturber le rituel. (119)

Pour commencer, les individus sont installés en cercle, ayant tous à proximité un seau pour les vomissements, et défécations éventuelles, ainsi que le nécessaire pour rester dormir.

Un à un, ils vont recevoir une dose du breuvage apportée par le chaman, qui va également souffler quelques bouffées de fumée de tabac sur le corps de la personne.

Dès que chaque participant a reçu le breuvage, le chaman boit également un verre de potion et commence à chanter les icaros, des chants divinatoires, afin d'accentuer l'état de transe. Chaque participant va ainsi vivre sa propre expérience sous le regard du chaman, qui sous l'effet de l'Ayahuasca voit dans le noir... Généralement il est secondé par des novices qui sont là pour apprendre et intervenir auprès des clients si la séance leur devient trop insupportable. Lorsque l'état visionnaire est passé, les participants sont invités à rester dormir sur place afin de rester sous la surveillance du chaman.

Le lendemain, une séance d'écoute et de partage d'expérience est organisée. Elle permet à chaque personne de s'exprimer sur l'expérience vécue. Selon l'organisation de l'établissement, le chaman peut être accompagné de psychologues afin d'interpréter les visions perçues sous l'emprise du breuvage. (116) (119)

Les sessions d'Ayahuasca doivent normalement se dérouler selon ces trois étapes. Mais, en fonction du contexte, il est possible que certaines étapes soient omises, raccourcies ou prolongées.

II.2. Usage chamanique de l'Ayahuasca

Dans le cadre chamanique, l'usage du breuvage doit être, selon les coutumes, sous le contrôle d'une personne expérimentée nommée communément chaman ou ayahuasqueros dans le dialecte local. Le chaman est désigné comme une personne

censée communiquer avec le monde des esprits par le biais de techniques telles que la transe, l'extase ou le voyage initiatique. (120) Dans les tribus indiennes d'Amazonie, l'Ayahuasca est très souvent utilisé comme moyen pour parvenir à ces états d'altération de la conscience. Ces pratiques sont employées au quotidien pour la formation des chamans, pour guérir ou pour certaines occasions importantes. (2)

II.2.A. Formation des chamans

L'apprentissage de ces guérisseurs nécessite de respecter les règles strictes de la diète. En effet, ces futurs pratiquants de la médecine traditionnelle doivent être prêts physiquement et mentalement pour entendre et comprendre les messages transmis par la « Mère Ayahuasca ».

La diète leur permet de vivre en harmonie avec la forêt amazonienne et ses habitants (animaux et esprits). L'apprentissage inclut d'autres notions importantes telles que l'instruction sur les plantes aux vertus médicinales, qu'ils appellent les plantes maîtresses, et l'enseignement des icaros. Ces derniers ont différents objectifs : appeler les âmes, les esprits, et, permettre à l'Ayahuasca d'agir ou d'aider dans le processus de guérison de certaines maladies.

La durée de formation dépend du respect des règles et de la vitesse d'intégration de toutes les notions abordées. Suite à cette période, le futur chaman est prêt à consommer le breuvage. Vingt-cinq à trente ans de pratique seront tout de même nécessaires pour atteindre une vraie maîtrise de l'Ayahuasca. Ainsi il sera capable de juger les bonnes conditions d'administration de la potion et, sera capable d'échanger avec les esprits pour permettre la guérison ou encore répondre à des questions précises lors d'importantes occasions. (115)

II.2.B. Usage de l'Ayahuasca dans un but thérapeutique

Les demandes de guérison concernent des maladies d'ordre psychique et physique. Le plus souvent, l'usage de l'Ayahuasca se fait alors collectivement par le biais du rituel classique comme décrit précédemment. Mais, dans certains cas, pour des maux récalcitrants, les sessions peuvent être individuelles avec le chaman. (116)

La communication avec les esprits permet de comprendre l'origine des maux. Dans les populations locales, les différents événements négatifs sont associés à l'action de

mauvais sorts jetés par des ennemis ou des personnes malveillantes. Ainsi, le recours aux ayahuasqueros permet non seulement de guérir mais aussi de trouver qui est à l'origine de l'incident. (2) (11) Dans ces cas-là, les étapes préalables au rituel ne peuvent pas être mises en place, de ce fait le guérisseur est le seul à consommer le breuvage afin de guérir et de protéger son patient.

Ces populations locales font aussi appel à l'usage de la boisson sacrée pour d'autres évènements.

II.2.C. Utilisation de l'Ayahuasca dans d'autres circonstances

Les chamans peuvent être parfois demandés pour d'autres requêtes telles que la recherche de personnes ou objets égarés, ou le choix du partenaire idéal pour le mariage. (47)

L'usage de *B. caapi* est convoité afin de répondre aux questions du quotidien et orienter vers les meilleurs choix dans la vie. Lorsque l'Ayahuasca n'est pas utilisé dans ce contexte chamanique, l'autre pratique traditionnelle s'effectue dans le cadre religieux via les religions dites ayahuasqueras.

II.3. Usage religieux de l'Ayahuasca

Comme énoncé précédemment, l'Ayahuasca est utilisé dans trois mouvements religieux : Santo Daime, União do Vegetal et Barquinha. Dans ce cadre spirituel, la consommation de la boisson permet de communiquer avec les esprits saints et le Christ, qui guident alors les pratiquants sur leur conduite de vie à tenir. A l'instar de l'hostie dans la religion catholique, ils utilisent cette boisson au cours de leurs cultes réguliers, ainsi que pour des cérémonies spécifiques telles que les baptêmes et les mariages. (12)

Cependant, ces pratiques culturelles ne sont pas perçues comme saintes par certaines organisations qui mettent en garde sur les risques de dérives. (121) Ces usages à des fins malhonnêtes pourraient être considérés comme les pratiques de consommation modernes de cette boisson hallucinogène.

III. Usages modernes de l'Ayahuasca

Les usages modernes de l'Ayahuasca englobent le tourisme chamanique, les dérives sectaires ainsi que les détournements à des fins de soumissions chimiques.

III.1. Tourisme chamanique

Depuis quelques décennies, le tourisme chamanique se développe en Amazonie, notamment au Brésil, au Pérou, en Colombie et en Equateur. Une industrie bâtie sur un phénomène de mode : la consommation de l'Ayahuasca. Cette pratique a largement été médiatisée grâce à Internet. Ainsi, il existe un grand nombre de forum relatant les expériences vécues et des vidéos permettant de suivre ces parcours. Ce phénomène a également fait l'objet d'un film documentaire en 2004 et d'un reportage télévisé en 2008. (116) (122)

Ces touristes viennent majoritairement des Etats-Unis d'Amérique et des pays occidentaux. Leurs motivations sont diverses. En effet, ils sont attirés par curiosité, désir de traiter des problèmes de santé mentale, besoin de connaissance de soi, intérêt pour la médecine psychédélique, développement spirituel ou recherche leur orientation. (123)

Le nombre de sites Internet proposant ces retraites chamaniques est en constante augmentation. Généralement, ils proposent de participer à des projets d'écotourisme, permettant la préservation de la forêt amazonienne contre la déforestation, et protection des peuples autochtones. Ainsi, la participation aux séances d'Ayahuasca permet non seulement de répondre au besoin du touriste mais aussi, par sa contribution financière, d'aider à la survie de ces populations locales. Parmi ces sites on peut nommer par exemple : www.cantoluz.com ; www.bluemorphotour.com; www.arutamecotours.com. (sites consultés le 14 juillet 2017)

Ces derniers proposent des séances soit à l'unité, au tarif d'environ 200€, soit à la semaine, incluant quelques activités en forêt telles que des excursions dans la jungle ou la pêche de piranhas, ainsi que plusieurs séances d'Ayahuasca, aux tarifs variant de 1000 à 2300€. Notons que ces tarifs n'incluent pas les frais de transport jusqu'au lieu de consommation, à savoir les billets d'avion et les trajets en bus dans le pays. Le recrutement des touristes se fait de deux manières, soit ils viennent spécialement en

Amazonie dans le but de consommer l'Ayahuasca et réservent les séances alors par le biais d'Internet, soit ils découvrent des annonces sur place. Lors des réservations, les organisations donnent un questionnaire interrogeant sur l'état de santé, la prise de traitements, le but recherché de cette retraite et quelques fois la situation professionnelle. Ainsi, selon certains auteurs, avec ces informations, certains sites ajustent leurs tarifs en fonction de ces données personnelles. (123)

Certaines personnes profitent de ce marché florissant et se proclament chaman sans avoir été formé, proposant alors des prestations sans en connaître les conséquences.

Les ambassades de France dans ces pays mentionnent sur leurs sites des précautions pour les voyageurs à destination de l'Amazonie quand à ces annonces d'initiations au chamanisme, et proscrivent ces pratiques. En effet, ces substances provoquant une altération de la conscience peuvent être détournées de leurs usages traditionnels à des fins abusives. (124)

III.2. Usages détournés de l'Ayahuasca

L'usage de l'Ayahuasca plonge le consommateur dans un état second. Au cours de ces expériences, les personnes sont sujettes à des hallucinations visuelles et auditives. Ces visions peuvent aussi être influencées par le chaman censé contrôler la situation. Les visions perçues peuvent être traumatisantes pour les personnes non préparées, et peuvent notamment entraîner des déstructurations psychologiques. L'interprétation de ces images par le chaman peut également être corrompue. Il peut annoncer une cause grotesque étant à l'origine du mal-être de son client tel qu'un abus sexuel au cours de l'enfance ou un mauvais déroulement de sa naissance. Mais l'annonce de cette cause peut avoir des conséquences désastreuses sur la santé mentale de certaines personnes. Pour y remédier et travailler sur l'acceptation de cette cause, le chaman peut proposer d'autres séances moyennant une récompense. Cette dernière peut être de différentes natures, à savoir financière ou sexuelle. Ainsi, petit à petit, le client entre dans un cercle vicieux pouvant dans certains cas prendre un caractère sectaire. (123)

Plusieurs associations mettent en garde contre ce genre de dérives. La MIVILUDES a publié les premières mises en garde en 2006 dans son rapport annuel (15), puis a consacré un dossier sur les pratiques chamaniques et le néo-chamanisme en 2009. (125)

D'autres organisations, telles que l'union nationale des associations de défense des familles et de l'individu victimes de sectes (UNADFI) et le centre contre les manipulations mentales (CCMM), dénoncent ces pratiques en relatant des faits divers impliquant l'Ayahuasca. En effet, il existe un grand nombre d'écrits rapportant des conséquences graves voire mortelles suite à l'ingestion de thé amazonien, sans non plus pouvoir incriminer directement la boisson faute de preuves concrètes. La consommation peut être réalisée de façon isolée sans respect de certaines précautions telles que l'arrêt au préalable des antidépresseurs, ou en association avec d'autres substances rendant alors les causes de l'incident floues. Cependant, en juin 2016, un article concernant des cas de soumissions chimiques atypiques a été publié dans la revue Toxicologie analytique et clinique (ToxAc). L'un des trois cas implique l'Ayahuasca dont l'ingestion, dans le cadre d'un rite initiatique, a conduit à un viol. (126) Ce fait n'est probablement pas un cas isolé, mais cela montre l'importance des précautions à prendre quant à l'usage de ces substances. Toutefois, l'utilisation du breuvage a été testée dans le domaine médical en vue de l'utiliser à des fins thérapeutiques.

IV. Perspectives thérapeutiques de l'Ayahuasca

Suite aux observations des effets après l'ingestion du breuvage, certaines personnes se sont intéressées aux potentiels thérapeutiques de cette substance. Différentes expériences ont été menées et certaines personnes se sont exilées dans les pays d'Amérique du Sud afin de travailler avec cette substance. C'est par exemple le cas du centre Takiwasi présumé traiter les toxicomanies par les médecines traditionnelles. (119)

IV.1. Traitement des addictions

L'utilisation de l'Ayahuasca dans le traitement des addictions a été proposé par le docteur Jacques Mabit, un médecin français qui a fondé, en 1992, le centre Takiwasi à Tarapoto au Pérou (Figure 31). Cet établissement se déclare comme une association à but non lucratif, consacrée à la recherche fondamentale et appliquée sur les médecines traditionnelles, et leurs mises en pratique dans le traitement des toxicomanies, ainsi que dans la mise en place de mécanismes de prévention de l'abus de drogues.



Figure 31 : Centre Takiwasi (d'après (119))

Dans le cadre d'une cure de désintoxication, le temps minimal de résidence est de neuf mois selon la politique du centre. Durant cette période, les patients sont pris en charge par une équipe pluridisciplinaire qui va leur apprendre la vie en communauté, les faire suivre des séances de psychothérapie et consommer des plantes aux vertus thérapeutiques, dont notamment l'Ayahuasca. En effet, la cure est en partie basée sur l'utilisation de cette plante. Sa consommation entraîne une altération de la conscience avec l'apparition d'images visionnaires. Ce phénomène permettrait, selon le docteur Mabit, de trouver l'origine, la cause de la toxicomanie. Celle-ci étant connue, l'individu peut alors travailler et méditer dessus afin de soigner le problème de base. En plus de l'usage de l'Ayahuasca, le cadre de vie entre aussi dans le processus de guérison. En effet, les résidents suivent des séances de psychothérapie et réapprennent à vivre en communauté, notamment en échangeant avec les autres résidents et en participant aux tâches ménagères. Tout cela permet à chaque individu de reprendre sa vie en main. La guérison est considérée totale s'il n'y a pas de rechute au cours des cinq ans suivant cette cure. Le taux de réussite annoncé par le fondateur de l'établissement est de 67 %.

(119)

Cependant, il n'existe aucune preuve scientifique de l'efficacité de cette thérapie.

A côté de ces expérimentations isolées au cœur de l'Amazonie, des essais cliniques ont été menés pour d'autres pathologies telles que la dépression et les maladies neurodégénératives.

IV.2. Traitement des dépressions

La prise d'Ayahuasca a montré des effets variés sur le système nerveux tels qu'une diminution des symptômes dépressifs et anxieux. A partir de ces constatations, plusieurs études avec des cohortes de petits effectifs ont été menées afin d'évaluer les effets de l'administration d'une dose unique d'Ayahuasca.

Une équipe de chercheurs du département de neurosciences de l'université de São Paulo, s'est ainsi intéressée au potentiel thérapeutique du breuvage amazonien dans le cadre de dépressions résistantes aux traitements traditionnels. La population ciblée comptait des individus dont au moins deux traitements antidépresseurs classiques avaient échoué. Pour mener l'étude, ces personnes ont été isolées dans un service de psychiatrie durant deux semaines afin qu'elles ne prennent aucun traitement. Après cette période de sevrage, elles ont ingéré une dose d'Ayahuasca provenant de l'organisation religieuse Santo Daime. Puis, elles sont restées en observation durant trois semaines.

Tout au long de l'étude, avant et après l'ingestion de la boisson, l'état dépressif a été évalué à l'aide de questionnaires : le test de Hamilton (HAM-D) et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS). (Annexes 1 et 2)

Dans un premier temps, une étude préliminaire incluant six sujets a été réalisée afin d'évaluer l'impact d'une dose unique du breuvage sur les symptômes dépressifs. Les résultats ont montré des effets potentiels antidépresseurs et anxiolytiques précoces. Ces réponses encourageantes ont entraîné, dans un second temps, une deuxième étude, menée dans les mêmes conditions, mais incluant cette fois dix-sept personnes. Au cours de celle-ci, les chercheurs ont également observé l'activité et la perfusion sanguine cérébrales.

L'effet antidépresseur et anxiolytique a été confirmé, et, des changements ont été observés au niveau de certaines zones cérébrales nommées DMN (Default Mode Network) (Figure 32). Ces dernières regroupent plusieurs régions cérébrales s'activant spontanément lorsque le sujet n'est pas sollicité dans une activité cognitive orientée vers un but précis. Ce réseau pourrait refléter diverses activités introspectives dont les expériences autobiographiques passées, les projections personnelles dans le futur et l'estime de soi. Plusieurs études ont montré une relation entre ces régions et certaines

pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, l'autisme et la dépression.

Dans les pathologies dégénératives on note une hypoperfusion sanguine de ces zones, alors que dans les pathologies psychiatriques on observe une hyperactivité de ces aires. Dans ce cas, le sujet réfléchit, « rumine » intensément sur lui, sur son estime et s'inflige des auto-jugements favorisant l'état dépressif.

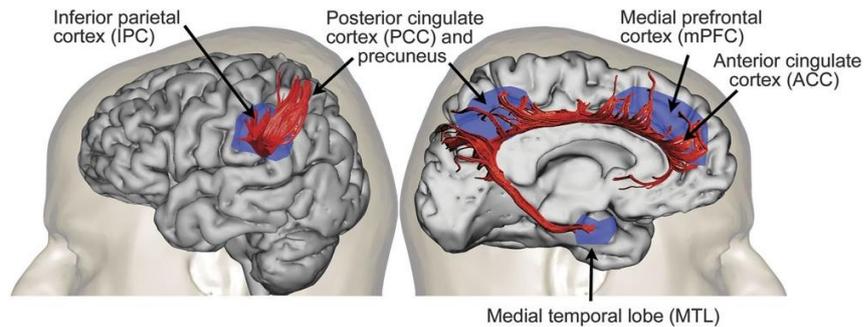


Figure 32 : Aires cérébrales composant le réseau de mode par défaut (d'après Tucker, 2015)

Le suivi de l'activité cérébrale après ingestion du breuvage, a montré une diminution du fonctionnement de ce réseau par défaut. Ainsi, l'Ayahuasca a un potentiel antidépresseur. Ces observations ont été appuyées par une amélioration des résultats des questionnaires sur l'état dépressif ressenti par les patients. Ces conclusions peuvent être expliquées par l'action combinée des alcaloïdes présents dans le breuvage comme nous avons pu le voir précédemment.

L'avantage mis en avant dans cette expérience est la rapidité d'action, avec une amélioration des symptômes dès 40 minutes après l'ingestion du breuvage. Cependant ces effets ne durent pas plus de trois semaines. Ainsi, des études complémentaires seraient nécessaires pour reproduire ces résultats, ajuster le schéma thérapeutique pour une réponse durable et améliorer la tolérance, la majorité des individus ayant présenté des vomissements. En revanche, aucune plainte concernant des hallucinations induites par l'ingestion du breuvage n'est mentionnée. Cela peut être expliqué par la sûreté de l'environnement dans lequel le breuvage a été consommé. Mais, on peut aussi penser que si des visions inhabituelles se sont produites, elles n'ont peut-être pas été relevées ou dénoncées par les patients. En effet, ces derniers ont pu penser qu'elles faisaient

partie intégrante du processus de guérison, ou dans le cadre de leur pathologie, ils les ont considérées comme possibles.

Afin de conforter ces résultats, un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo a été réalisé dans les mêmes conditions que les études précédentes en incluant trente-cinq personnes. Il s'est déroulé entre février 2014 et décembre 2016. Les résultats concordent avec les études précédentes, apportant de nouvelles preuves d'efficacité rapide dans le cadre d'un usage contrôlé. Cependant, les conséquences à long terme ne sont pas encore connues.

(127) (128) (129) (130) (131) (132)

IV.3. Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives constituent un groupe de pathologies progressives liées à un dysfonctionnement du métabolisme au sein du tissu nerveux entraînant la mort des neurones et la destruction du système nerveux. Parmi elles, on compte la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. (133)

Ces pathologies restent incurables à ce jour malgré de nombreuses années de recherche. Un grand nombre de molécules ont été testées et notamment celles présentes dans l'Ayahuasca. En effet, quand certains prônent le rôle antioxydant du breuvage, d'autres s'intéressent au pouvoir propre à chaque famille d'alcaloïdes. (49)

IV.3.A. La maladie de Parkinson

Découverte en 1817, la maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative d'évolution progressive, qui affecte 2% de la population âgée de plus de 65 ans. Elle est caractérisée par une dégénérescence croissante des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale. Des lésions peuvent aussi être présentes dans d'autres noyaux sous corticaux, non dopaminergiques.

(Figure 33) (134)

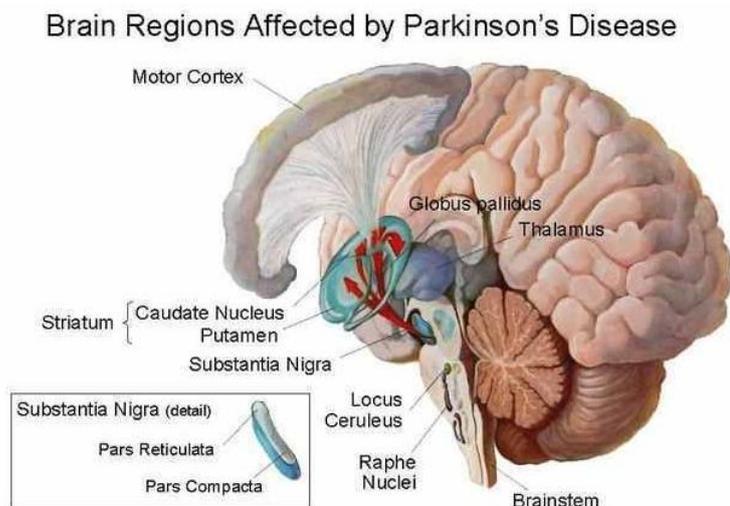


Figure 33 : Zones cérébrales atteintes au cours de la maladie de Parkinson (d'après (134))

Au cours de cette affection, les rigidités et tremblements s'accroissent entraînant un handicap. Afin de limiter ce phénomène, une prise en charge thérapeutique peut améliorer les symptômes gênants, notamment à la phase initiale de la maladie. Le traitement de référence est le précurseur direct de la dopamine, nommé L-DOPA. Cette dernière passe la BHE où elle est transformée en dopamine. Ainsi, cet apport permet de compenser le déficit dopaminergique au niveau cérébral. Cependant, chez le patient jeune (avant 60 ans), ce traitement n'est proposé qu'en seconde intention car il expose plus précocement aux mouvements volontaires anormaux nommés dyskinésies. Dans ce cas, on instaure, en présence de symptomatologie gênante, un agoniste dopaminergique tel que le pramipexole (SIFROL[®]) ou un IMAO-B tel que la rasagiline (AZILECT[®]).

(71)

Avant la découverte de ces traitements actuels, d'autres thérapies ont été testées. C'est notamment le cas de l'harmine, l'un des composants de l'Ayahuasca, reconnue pour ses propriétés inhibitrices sur les MAO. En 1928, Lewin, a expérimenté la molécule qu'il a extraite de *B. caapi*. Dans un premier temps il l'a testée sur des animaux, puis sur lui-même. A partir des effets observés et ressentis, il a suggéré l'idée d'essayer la molécule sur des personnes atteintes de rigidité et d'akinésie. L'injection d'harmine chez ces sujets a permis une amélioration de la rigidité mais également de la marche, de la stabilité posturale et de l'humeur. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres essais en Allemagne avec « l'harmine de Merck ». En plus de ces points positifs, les

équipes ont rapporté une rapidité d'action de l'ordre de 15 minutes. Mais, la durée d'action était brève, ne durant qu'une heure maximum, et, ne serait plus efficace après quatre semaines d'utilisation. Par ailleurs, les tremblements n'ont pas été corrigés, il semblerait même qu'ils aient été accentués dans certains cas. (19)

De ce fait, les espoirs qui avaient commencés à être fondés sur cette molécule se sont plus ou moins estompés, et, un nouvel essai clinique a confirmé ces conclusions. En effet, près de soixante-dix ans plus tard, l'équipe de F. Cardozo-Pelaez a entrepris une étude randomisée et contrôlée par placebo, en double aveugle, sur les effets aigus d'une dose unique d'extrait de *B. caapi*. Ils ont ciblé 30 patients nouvellement diagnostiqués de la maladie de Parkinson. Mais, effectivement ils ont conclu des résultats similaires à ceux évoqués sept décennies auparavant. (135)

IV.3.B. La maladie d'Alzheimer

Décrite pour la première fois en 1907, la maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central qui affecte 4,4% de la population de plus de 65 ans. Cette pathologie progressive et irréversible altère les fonctions cognitives et comportementales. Elle débute des années avant que son diagnostic clinique soit posé. Deux types de lésions caractérisent cette maladie, d'une part les plaques séniles, et d'autre part les dégénérescences neurofibrillaires (Figure 34). On note également un déficit en acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans le fonctionnement de la mémoire, et une hyperactivité du système glutama-ergique. Ainsi, ces deux voies sont visées pour la prise en charge thérapeutique. (136) (137)

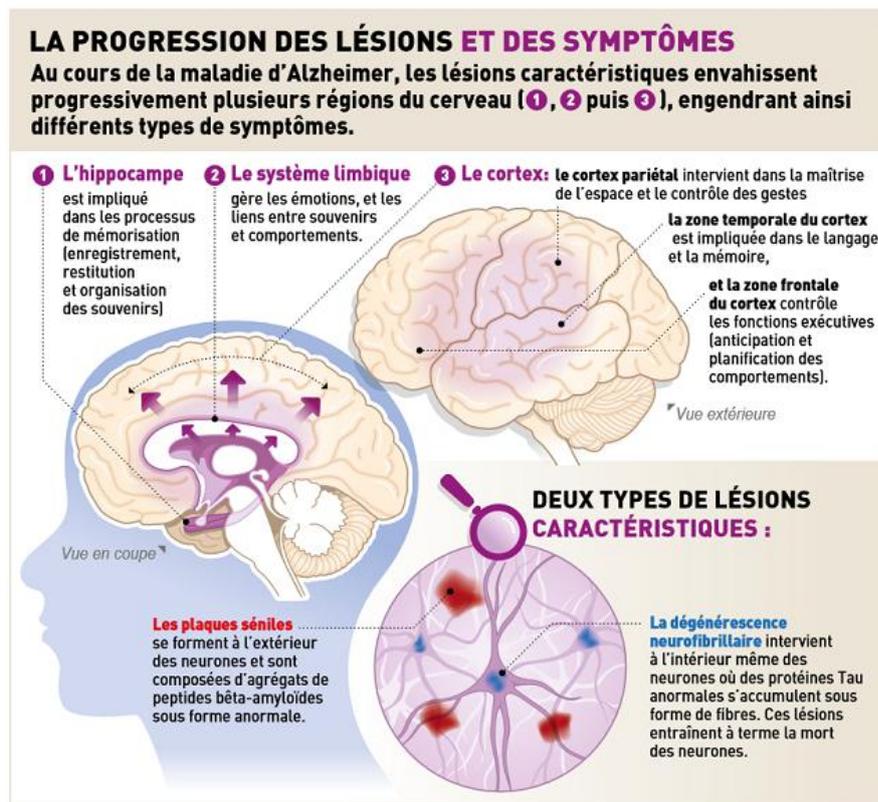


Figure 34 : Lésions cérébrales et zones cérébrales atteintes au cours de la maladie d'Alzheimer (d'après (137))

Actuellement, quatre molécules ont une autorisation de marché (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie. Il y a trois inhibiteurs de cholinestérase, l'enzyme détruisant l'acétylcholine : le donépézil (ARICEPT[®]), la galantamine (REMINYL[®]) et la rivastigmine (EXELON[®]). Le quatrième médicament est un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), il s'agit de la mémantine (EBIXA[®]). (136)

IV.4. Autres potentiels thérapeutiques de l'Ayahuasca

D'autres pistes thérapeutiques impliquant le breuvage ont été évoquées par le biais d'études isolées. C'est notamment le cas du diabète et du cancer.

IV.4.A. Diabète

Une étude publiée en 2007 a montré le potentiel thérapeutique de l'harmine dans le traitement du diabète. En effet, cette étude présente la capacité de l'harmine à contrôler l'expression des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes gamma (PPAR γ) par l'inhibition de la voie de signalisation Wnt. (138)

Le PPAR γ (Figure 35) est impliqué dans l'expression de nombreux gènes et contribue à l'homéostasie du glucose, à la sensibilité à l'insuline, au métabolisme lipidique, aux réponses immunitaires, à l'inflammation et au devenir cellulaire. (139) (140)

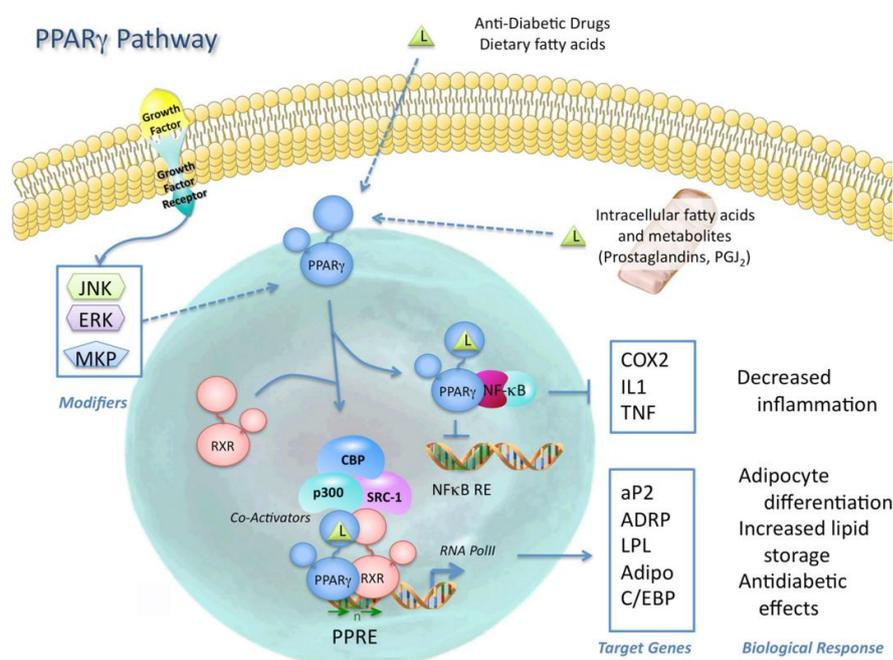


Figure 35 : Voie du PPAR γ (d'après Sothivin L. et al, 2016)

La liaison d'un ligand extracellulaire entraîne une activation de PPAR γ qui s'associe avec le récepteur aux rétinoïdes (RXR). L'hétérodimère ainsi formé se fixe sur une séquence spécifique de l'ADN nommée PPARE (Peroxisome proliferator response element) provoquant l'activation de la transcription du gène cible.

Des ligands synthétiques du PPAR γ ont été utilisés comme antidiabétiques. Il s'agit des molécules de la famille glitazones. Leur commercialisation a été arrêtée depuis 2010 du fait d'une augmentation du risque des cancers de la vessie. (141)

L'harmine agirait selon le même mécanisme que cette classe médicamenteuse mais ne semblerait pas présenter les mêmes effets indésirables, tel que la prise de poids. Les conséquences à long termes ne sont toutefois pas évoquées. Cependant, l'auteur suggère

qu'il faudrait optimiser la molécule d'harmine afin de limiter ses effets sur le SNC qui est aussi l'une de ses cibles. (138)

Une étude plus récente, publiée en 2015, évoque également le rôle de l'harmine dans la prise en charge du diabète. En effet, l'auteur nous présente la capacité de l'alcaloïde à induire la prolifération des cellules bêta des îlots de Langerhans, un point qui n'avait pas été abordé dans l'étude précédente. Ainsi, l'augmentation de ces cellules, qui sont défaillantes dans la pathologie diabétique, permettrait un meilleur contrôle de la glycémie. (142)

Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'approfondir ces résultats et d'envisager une thérapie par ces molécules.

IV.4.B. Cancer

En 2013, E. Schenberg, chercheur à l'université de São Paulo, a publié un article concernant l'Ayahuasca et le traitement du cancer. Après avoir exposé plusieurs cas répertoriés dans la littérature, il propose une hypothèse impliquant le récepteur Sigma 1 dans le cancer (Figure 36).

En effet, dans les cellules cancéreuses, une augmentation du taux de glycolyse suivi d'une fermentation d'acide lactique a été observée entraînant alors un déséquilibre du métabolisme énergétique. Cet acide lactique peut être neutralisé par l'apport de calcium libéré suite à la liaison de la DMT sur les récepteurs Sigma 1.

De plus, un afflux de calcium suffisant, accompagné d'une dépolarisation de la membrane mitochondriale pourrait activer le pore de transition de perméabilité (PTP) induisant un gonflement de la mitochondrie et une rupture de sa membrane libérant alors des molécules pro apoptotiques. Ces dernières vont induire une mort cellulaire. (143) (144)

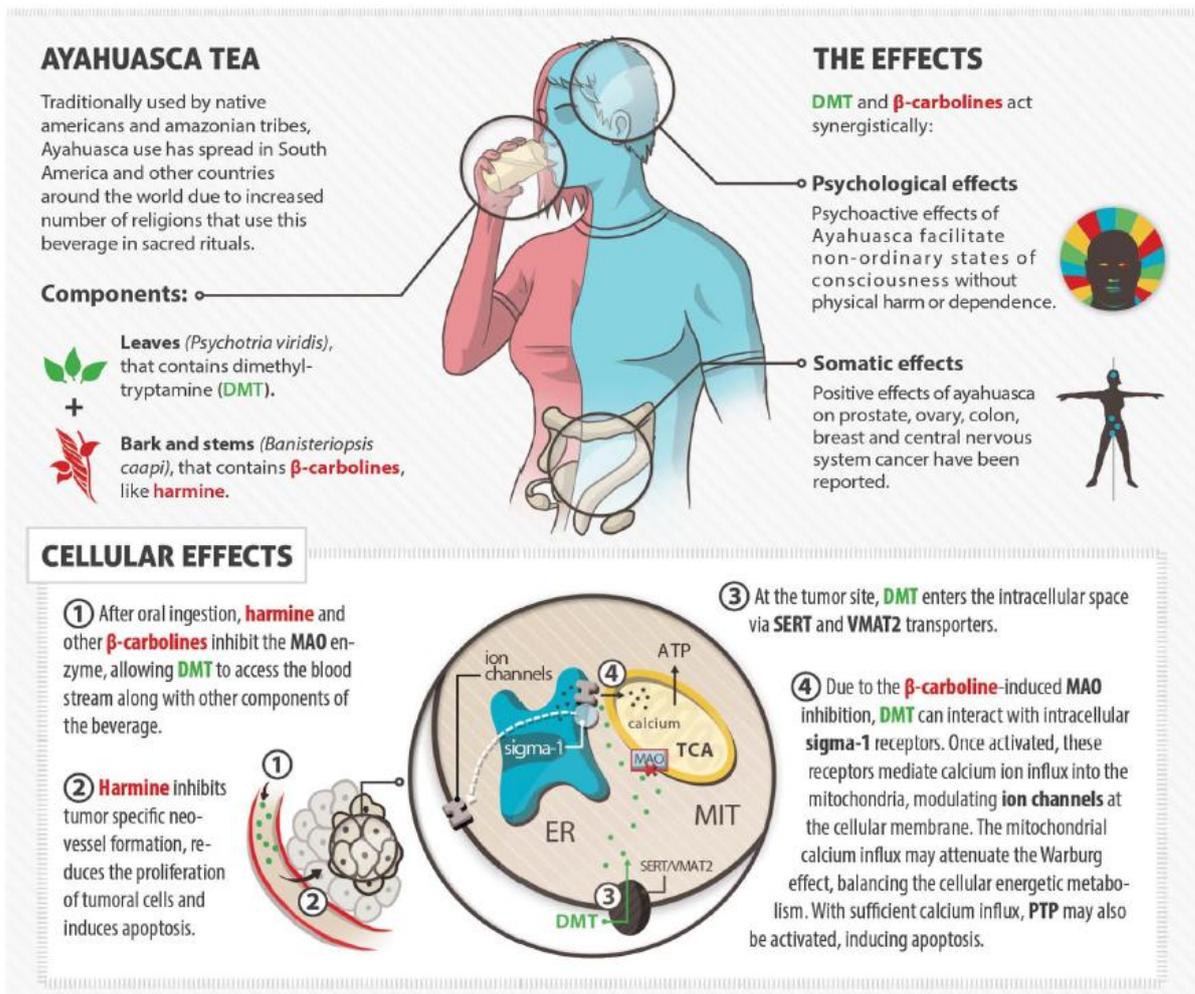


Figure 36 : Effets thérapeutiques anti-tumoraux hypothétiques de l'Ayahuasca (d'après Schenberg, 2013)

Les composants de l'Ayahuasca agissent en synergie pour induire des effets psychologiques et somatiques. Au niveau cellulaire, l'harmine permet au DMT de pénétrer dans la cellule, de se fixer notamment au récepteur Sigma 1, qui, une fois activé induit un afflux d'ion calciques dans la mitochondrie. Cet afflux est capable d'atténuer l'effet Warburg. Avec un afflux calcique suffisant, le PTP peut être activé entraînant l'apoptose de la cellule.

L'apoptose a aussi été envisagée pour l'harmine dans des cellules de mélanomes et de carcinomes. De plus, elle pourrait également réduire la prolifération dans une lignée cellulaire de leucémie. Mais, ces rôles sont contrastés par des publications évoquant la génotoxicité de cette molécule. Parallèlement à ces mécanismes, les effets psychologiques de l'Ayahuasca sont aussi avancés dans le « bénéfique » du breuvage dans le traitement du cancer. En effet, l'utilisation rituelle et le pouvoir voué à la potion, et aux paroles du chaman, peut avoir un impact positif sur l'impression de guérison du patient cancéreux. (145)

Ainsi, les données disponibles jusqu'à ce jour ne sont pas suffisantes pour affirmer un rôle curatif de l'Ayahuasca dans le traitement du cancer.

Ces différentes études montrent un potentiel thérapeutique pour cette substance aux effets psychédéliques, mais qui nécessite des expérimentations plus approfondies, probantes et reproductibles afin d'affirmer un réel effet thérapeutique.

Conclusion

L'Ayahuasca, utilisée depuis des milliers d'années par les sociétés indigènes d'Amérique du Sud, a retenu l'attention d'un grand nombre de chercheurs, et continue d'être un sujet d'investigation. En effet, la synergie d'action entre les alcaloïdes des deux espèces végétales (*B. caapi* et *P. viridis*) qui la composent est très intéressante d'un point de vue pharmaceutique.

B. caapi apporte au breuvage des β -carbolines. Ces dernières, inhibent l'activité des MAO évitant alors la dégradation de la DMT apportée par *P. viridis*. Ainsi, l'activité de la DMT sur le cerveau est renforcée, ce qui entraîne une altération de la conscience. L'effet est recherché dans différents contextes traditionnels et sociaux. D'un côté, dans un cadre historique et traditionnel, les chamans des tribus amazoniennes s'en servent pour guérir certains maux et échanger avec les esprits. De façon similaire, certains groupes religieux l'emploient également pour communiquer avec leur déité. D'un autre côté, et à l'appui de ces coutumes ancestrales, de nouveaux usages ont vu le jour. Actuellement, l'Ayahuasca fait l'objet d'un tourisme chamanique pour lequel certaines personnes sont prêtes à dépenser beaucoup d'argent dans l'espoir de vivre une expérience extraordinaire. Si parfois l'expérience répond aux attentes, elle peut s'avérer être un réel cauchemar. Effectivement, le risque de tomber sur un charlatan existe et le touriste est alors exposé à des conséquences psychiques graves, voire un risque vital. Outre ces pratiques, à partir de l'observation des effets du breuvage et de l'étude de sa composition, cette décoction a été testée pour traiter différentes pathologies telles que des maladies neurodégénératives, la dépression et les addictions. Cependant, malgré quelques résultats préliminaires encourageants, des essais cliniques plus approfondis seront nécessaires pour conclure quant à une efficacité thérapeutique et envisager une application en thérapie humaine par la suite.

Cette présentation permet de rappeler que l'utilisation des plantes par l'homme a toujours existé. Ce dernier a appris à puiser dans son environnement en utilisant les végétaux pour se nourrir, se défendre mais aussi pour se soigner. Ces connaissances, transmises de générations en générations permettent de développer des thérapies. De ce

fait, il est important de préserver ces connaissances, ces savoirs issus des populations indigènes et de conserver les médecines traditionnelles. L'Ayahuasca illustre cet intérêt porté à l'ethnobotanique et aux médecines traditionnelles qui pourraient être des sources d'inspiration pour les thérapies du futur.

Permis d'imprimer



n° 4

NOM et Prénom : LE FLOCH AUDE

L'AYAHUASCA : USAGES TRADITIONNELS, PRATIQUES MODERNES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES D'UNE BOISSON HALLUCINOGENE

Rennes, le 06/09/17

Le Président de thèse :

Pr Lydia SPARFEL

Le Directeur de thèse :

Dr Pierre-Nicolas BOIVIN

11 SEP. 2017

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes 1.

Pré Président et par déléation
le Vice-Président
D.A.LIS

Références bibliographiques

- (1) OMS | Stratégie de l’OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 [Internet]. [consulté le 23 août 2017]. Disponible sur:
http://www.who.int/publications/list/traditional_medicine_strategy/fr/
- (2) Guislain C. New Age et chamanisme en forêt [Internet]. [consulté le 3 février 2017]. Disponible sur:
<http://neip.info/novo/wp-content/uploads/2015/04/Guislain1.pdf>
- (3) Pépin G. *et al*, Ayahuasca : liane de l’âme, chamanes et soumission chimique. *Ann Toxicol Anal.* 2004;16(1):76-84.
- (4) Rivier L. *et al*, « Ayahuasca, » the South American hallucinogenic drink: An ethnobotanical and chemical investigation. *Econ Bot.* avr 1972;26(2):101-29.
- (5) Deshayes P. De l’amer à la mère : quiproquos linguistiques autour de l’ayahuasca. *Psychotropes.* 2004;10(3):15.
- (6) Pinkley HV. Plant admixtures to ayahuasca, the South American hallucinogenic drink. *Lloydia.* 1969;32(3):305–314.
- (7) Erowid Online Books : « Ayahuasca: alkaloids, plants, and analogs » by Keeper of the Trout [Internet]. [consulté le 14 février 2017].
Disponible sur: https://erowid.org/library/books_online/ayahuasca
- (8) Baud S. L’ingestion d’ayahuasca parmi les populations indigènes et métisses de l’actuel Pérou. Une définition du chamanisme amazonien - ethnographiques.org [Internet]. [consulté le 22 février 2017].
Disponible sur: <http://www.ethnographiques.org/2008/Baud>
- (9) Bernard J-C. Ayahuasca : l’importance du cadre et de l’intention lors de prise de psychédéliques. *Psychotropes.* 2016;23(2):81.

- (10) Naranjo P. Hallucinogenic plant use and related indigenous belief systems in the Ecuadorian Amazon. *J Ethnopharmacol.* 1979;1(2):121–145.
- (11) Labate BC. *et al*, The Therapeutic Use of Ayahuasca [Internet]. [consulté le 22 février 2017]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-40426-9>
- (12) Deshayes P. Les trois mondes du Santo Daime. *Socio-Anthropol* [Internet]. [consulté le 24 janvier 2017].
Disponible sur: <http://socio-anthropologie.revues.org/451>
- (13) Macrae E. Guiado pela lua: xamanismo e uso ritual da ayahuasca no culto do Santo Daime. 1. ed. São Paulo, SP: Editora Brasiliense; 1992. 163 p.
- (14) Chevalier A. La situation des plantations d'Hévéa dans le monde de 1939 à 1948 [Internet]. [consulté le 24 janvier 2017]. Disponible sur:
http://www.persee.fr/doc/jatba_0370-5412_1948_num_28_309_6169
- (15) MIVILUDES. Rapport au Premier ministre. 2006 [Internet]. [consulté le 13 décembre 2016] Disponible sur:
http://www.cmm.asso.fr/IMG/pdf/Rapport_Miviludes_2006.pdf
- (16) Classement comme stupéfiant de plusieurs plantes et substances utilisées à des fins hallucinogènes - ANSM [Internet]. [consulté le 13 décembre 2016]
Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Classement-comme-stupefiant-de-plusieurs-plantes-et-substances-utilisees-a-des-fins-hallucinogenes>
- (17) Rouquet G. La « Médecine Psychédélique » et le Syndrome de Merlin [Internet]. [consulté le 3 mars 2017]. Disponible sur:
http://www.prevensectes.com/voyage_chamanique_medecine_psychedelique.htm

- (18) Malpighiaceae - Family Description [Internet]. [consulté le 3 février 2017].
Disponible sur:
<http://webapps.lsa.umich.edu/herbarium/malpigh/Intro/FamDescr1.html>
- (19) Djamshidian A. *et al*, A forgotten potential therapy for Parkinson's disease?
Mov Disord Clin Pract. janv 2016;3(1):19-26.
- (20) Poisson J. Note sur le « Natem », boisson toxique peruvienne et ses alcaloïdes.
1965. Consulté le 18 avril 2017 à Bibliothèque Paris Descartes
- (21) Perrot E. *et al*, Yagé, Ayahuasca, Caapi et leurs alcaloïdes : télépathine ou yagéine. 1927. Consulté le 18 avril 2017 à Bibliothèque Paris Descartes
- (22) Spruce R.. On some remarkable narcotics of the Amazon Valley and Orinoco
[Internet]. 1908 [consulté le 3 juillet 2017].
Disponible sur: <http://www.personal.psu.edu/faculty/r/m/rmd12/spruce.pdf>
- (23) Torres D. Représentation de *Banisteriopsis caapi* [Internet]. 2016 [consulté le 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.donnatorres.com/Banisteriopsis.html>
- (24) *Banisteriopsis caapi* [Internet]. [consulté le 2 mai 2017].
Disponible sur: <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Banisteriopsis+caapi>
- (25) Coupe transversale d'ayahuasca.jpg. [Internet]. [consulté le 2 mai 2017].
Disponible sur: <http://amazonarcenciel.blogspot.fr/p/vision.html>
- (26) Fruit de *Banisteriopsis caapi* [Internet]. [consulté le 5 février 2017].
Disponible sur: http://tryptamind.com/images/caapi_seed.jpg
- (27) Famille des Rubiaceae (Rubiacées) : description et genres [Internet]. [consulté le 2 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/taxonomie-famille-132-rubiaceae.html>

- (28) Quinteiro M., *et al*, Anatomia foliar de *Psychotria viridis* Ruiz & Pav.(Rubiaceae). Rev Univ Rur. 2006;26:30–41.
- (29) *Psychotria viridis* [Internet]. [consulté le 7 mars 2017].
Disponible sur: <http://herbalistics.com>
- (30) Appendices de *P.viridis* [Internet]. [consulté le 7 mars 2017]. Disponible sur:
http://www.dea.gov/programs/forensicsci/microgram/journal_v1/mjournal_v1_pg3.html
- (31) Graines de chacruna [Internet]. [consulté le 5 février 2017]. Disponible sur:
<https://www.edabea.com/fr/exotique/758-chacruna-psychotria-viridis-10-graines.html>
- (32) Terry M. Fleurs de *Psychotria viridis* [Internet]. 2011 [consulté 25 mai 2017].
Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/45754055@N04/6604537085/>
- (33) *Diplopterys cabrerana* [Internet]. [consulté le 7 mars 2017].
Disponible sur: <http://entheopedia.org/plants/Diplopterys/cabrerana>
- (34) Rättsch C. The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications - Christian Rättsch - Google Livres [Internet]. 2005 [consulté le 15 février 2017]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?isbn=0892819782>
- (35) *Brugmansia suaveolens* [Internet]. [consulté le 7 mars 2017].
Disponible sur: <http://shop.theplantattraction.com/images/Brugmansia>
- (36) *Brunfelsia grandiflora* [Internet]. [consulté le 7 mars 2017].
Disponible sur: <http://www.ayahuasca-info.com/data/images/bgrandi.jpg>
- (37) Schultes RE. Fifteen years of study of psychoactive snuffs of South America: 1967–1982-a review. J Ethnopharmacol. 1984;11(1):17–32.

- (38) *Nicotiana tabacum* [Internet]. [consulté le 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://tryonfarm.org/share/files/images/Tobacco%20Nicotiana%20tabacum.jpg>
- (39) Recettes – Ayahuasca [Internet]. [consulté le 4 janvier 2017]. Disponible sur: <http://www.ayahuasca-info.com/fr/recettes>
- (40) Pomilio AB. *et al*, Ayahuasca: an experimental psychosis that mirrors the transmethylation hypothesis of schizophrenia. *J Ethnopharmacol.* 1999;65(1):29–51.
- (41) Bois-Mariage F. Ayahuasca: une synthèse interdisciplinaire. *Psychotropes.* 2002;8(1):79–113.
- (42) Préparation de l’Ayahuasca [Internet]. [consulté le 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.hamadryade-lodge.com/wp-content/uploads/2014/11/Ayahuasca-21.jpg>
- (43) Aspect du breuvage prêt à consommer [Internet]. 2016 [consulté le 7 mars 2017]. Disponible sur: <http://gayatrek.com/ayahuasca-chamanisme-amazonien/>
- (44) Schultes RE. *et al*, De plantis toxicariis e mundo novo tropicale commentationes III : phytochemical examination of Spruce’s original collection of *B. caapi*. *Bot Mus Leafl Harv Univ.* 1969;22(4):121–132.
- (45) Schultes RE. The beta-carboline Hallucinogens of South America. *J Psychoactive Drugs.* juill 1982;14(3):205–20.
- (46) Définitions : télépathie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [consulté le 24 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- (47) Critchley M. The ayahuasca and jagé cults. *Br J Inebr.* 1929;26(4):218–222.

- (48) Patel K. *et al*, A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid « Harmine ». *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(8):660–664.
- (49) Wang Y-H. *et al*, Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol.* avr 2010;128(3):662-71.
- (50) Barceloux DG. *Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants.* Hoboken, N.J: John Wiley & Sons; 2012. 1041 p.
- (51) Callaway JC. *et al*, Phytochemical Analyses of *Banisteriopsis Caapi* and *Psychotria Viridis*. *J Psychoactive Drugs.* juin 2005;37(2):145-50.
- (52) Ott J. *Pharmahuasca: Human Pharmacology of Oral DMT Plus Harmine.* *J Psychoactive Drugs.* avr 1999;31(2):171-7.
- (53) Blom JD. *A Dictionary of Hallucinations.* Springer Science & Business Media; 2009. 553 p.
- (54) Domínguez-Clavé E. *et al*, Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull.* sept 2016;126:89-101.
- (55) Pachter IJ. *et al*, Indole alkaloids of *Acer saccharinum* (the Silver Maple), *Dictyoloma incanescens*, *Piptadenia colubrina*, and *Mimosa hostilis*. *J Org Chem.* 1959;24(9):1285–1287.
- (56) Gilbert J. *et al*, Bioactive compounds in foods [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur :
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444302288.ch8/summary>
- (57) Abramovitch BA. *et al*, The carbolines. [Internet]. [consulté le 15 mars 2017]. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5332970

- (58) Allen J.F.R. *et al*, The simple beta carboline alkaloids. *Phytochemistry*. 1980;19. 157-158.
- (59) Bidder TG, *et al*, Harman in human platelets. *Life Sciences*; 1979.
- (60) Dewick PM. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*. Second Edition [Internet]. Wiley; 2001 [consulté le 25 mai 2017].
Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0470846275>
- (61) Indole alkaloid. In: *Wikipedia* [Internet]. 2017 [consulté le 25 mai 2017].
Disponible sur: https://en.wikipedia.org/wiki/Indole_alkaloid
- (62) Harmine | C₁₃H₁₂N₂O | ChemSpider [Internet]. [consulté le 31 mars 2017].
Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (63) Tétrahydroharmine | C₁₃H₁₆N₂O | ChemSpider [Internet]. [consulté le 31 mars 2017].
Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (64) Harmaline | C₁₃H₁₄N₂O | ChemSpider [Internet]. [consulté le 31 mars 2017].
Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (65) Amar MB. *et al*, *Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie*. PUM; 2002. 920 p.
- (66) Stanković D. *et al*, New electrochemical method for the determination of β -carboline alkaloids, harmalol and harmine, in human urine samples and in *Banisteriopsis caapi*. *Microchem J*. janv 2015;118:95-100.
- (67) FMPMC-PS - Composés azotés - Objectifs au cours de Biochimie DCEM3 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [consulté le 21 avril 2017].
Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie>

- (68) Kim H. *et al*, Inhibition of Monoamine Oxidase A by beta-Carboline Derivatives. *Arch Biochem Biophys*. 1997;337(1):137-42.
- (69) Shih JC. *et al*, Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior. *Pol J Pharmacol*. févr 1999;51(1):25-9.
- (70) eVIDAL Dépression [Internet]. [consulté le 3 mai 2017].
Disponible sur: <http://use.evidal.net>
- (71) eVIDAL Maladie de Parkinson [Internet]. [consulté le 3 mai 2017].
Disponible sur: <http://use.evidal.net>
- (72) Brierley DI. *et al*, Developments in harmine pharmacology — Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. déc 2012;39(2):263-72.
- (73) McKenna DJ. *et al*, Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline constituents of Ayahuasca. *J Ethnopharmacol*. avr 1984;10(2):195-223.
- (74) Frost D. *et al*, β -Carboline Compounds, Including Harmine, Inhibit DYRK1A and Tau Phosphorylation at Multiple Alzheimer's Disease-Related Sites. Skoulakis EMC, *PLoS ONE*. 6 mai 2011;6(5):e19264.
- (75) Zhao T. *et al*, Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes 3A4 and 2D6 by β -Carboline Alkaloids, Harmine Derivatives. *Phytother Res*. nov 2011;25(11):1671-7.
- (76) Callaway JC. *et al*, Quantitation of N, N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *J Anal Toxicol*. 1996;20(6):492-497.

- (77) Gambelunghe C. *et al*, Identification of N,N-dimethyltryptamine and β -carbolines in psychotropic ayahuasca beverage. *Biomed Chromatogr.* oct 2008;22(10):1056-9.
- (78) Fuentes J. *et al*, An investigation on the central effects of harmine, harmaline and related beta-carbolines. *Neuropharmacology.* 27 mai 1970;(10):15-23.
- (79) Aarons DH. *et al*, Cardiovascular actions of three harmala alkaloids: harmine, harmaline, and harmalol. *J Pharm Sci.* 1977;66(9):1244–1248.
- (80) Notions - Comment évaluer un effet toxique ? - CNESST [Internet]. [consulté le 8 sept 2017]. Disponible sur:
<http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/toxicologie/notions-toxicologie/Pages/08-comment-evaluer-effet-toxique.aspx>
- (81) Pires APS. *et al*, Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. *Rev Ciênc Farm Básica E Apl.* 2010;31(1):15–23.
- (82) Glossaire sur l'étude des drogues et des addictions : A - D - OFDT [Internet]. [consulté le 14 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/glossaire/>
- (83) Convention sur les substances psychotropes [Internet]. [consulté le 16 mai 2017]. Disponible sur:
<https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/psychotropics.html>
- (84) OFDT. Veille Internet sur les substances psychoactives dans le cadre du projet TREND [Internet]. 2000 [consulté le 16 mai 2017].
Disponible sur: http://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=8181
- (85) Diméthyltryptamine | C₁₂H₁₆N₂ | ChemSpider [Internet]. [consulté le 12 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>

- (86) Tryptamine | C₁₀H₁₂N₂ | ChemSpider [Internet]. [consulté le 12 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (87) Lysergic acid diethylamide | C₂₀H₂₅N₃O | ChemSpider [Internet]. [consulté le 12 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (88) α -Methyltryptamine | C₁₁H₁₄N₂ | ChemSpider [Internet]. [consulté le 12 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (89) Psilocin | C₁₂H₁₆N₂O | ChemSpider [Internet]. [consulté le 12 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>
- (90) Gaujac A. *et al*, Application of analytical methods for the structural characterization and purity assessment of N,N-dimethyltryptamine, a potent psychedelic agent isolated from *Mimosa tenuiflora* inner barks. *Microchem J.* juill 2013;109:78-83.
- (91) Fontanilla D. *et al*, The hallucinogen N, N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science.* 2009;323(5916):934-937.
- (92) Angrist B. *et al*, Dimethyltryptamine levels in blood of schizophrenic patients and control subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1976;47(1):29-32.
- (93) Carbonaro TM. *et al*, Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull.* sept 2016;126, Part 1:74-88.
- (94) Szabo A. *et al*, The Endogenous Hallucinogen and Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Displays Potent Protective Effects against Hypoxia via Sigma-1 Receptor Activation in Human Primary iPSC-Derived Cortical Neurons and Microglia-Like Immune Cells [Internet]. [consulté le 14 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5021697/>

- (95) Jacob MS. *et al*, Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: an anxiolytic role for dimethyltryptamine. *Med Hypotheses*. janv 2005;64(5):930-7.
- (96) Manske RH. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. *Can J Res*. 1931;5(5):592–600.
- (97) Faton S. Le récepteur 5HT2c : lien entre activité locomotrice et prise alimentaire [Internet]. Université Montpellier; 2016 [consulté le 24 mai 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01502758>
- (98) Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens [Internet]. 2015 [consulté le 26 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25036425>
- (99) Smith RL. *et al*, Agonist properties of N, N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT 2A and 5-HT 2C receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;61(3):323–330.
- (100) Su T-P. *et al*, When the Endogenous Hallucinogenic Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine Meets the Sigma-1 Receptor. *Sci Signal*. 10 mars 2009;2(61):pe12-pe12.
- (101) Monassier L. *et al*, Les récepteurs sigma : de leur découverte à la mise en évidence de leur implication dans l'appareil cardiovasculaire. *La lettre du pharmacologue*; 2001.
- (102) Lihrmann I. Nouveaux concepts. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr* [Internet]. nov 2007 [consulté le 19 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13830.pdf>
- (103) Ott J. Pharmahuasca: Human Pharmacology of Oral DMT Plus Harmine. *J Psychoactive Drugs*. avr 1999;31(2):171-7.

- (104) Définitions : kaléidoscope - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [consulté le 16 mai 2017]. Disponible sur:
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- (105) Définitions : écholalie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [consulté le 19 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- (106) MILDECA. Nouveaux produits de synthèse et nouvelles substances psychoactives : Guide pour services d'accueil des urgences [Internet]. [consulté le 9 juin 2017]. Disponible sur:
snmsu.unsa-education.org/brochure_elsa_nsp.pdf
- (107) Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*. janv 2007;102(1):24-34.
- (108) GINAD - drugs [Internet]. [consulté le 23 mai 2017].
Disponible sur: <http://www.ginad.org/fr/drugs/drugs/282/dmt>
- (109) Potiron J. L'ayahuasca : traditions et dérives d'une boisson psychotrope amazonienne [Internet]. Université de Nantes; 2013 [consulté le 23 oct 2016].
Disponible sur: <https://nantilus.univ-nantes.fr/vufind/Record/PPN171215990>
- (110) Dos Santos RG. AYAHUASCA: chá de uso religioso Estudo microbiológico, observações comportamentais e estudo histomorfológico de cérebro em Murídeos (*Rattus norvegicus* da linhagem Wistar) [Internet]. Brasília: Centro Universitário de Brasília-UniCEUB, Faculdade de Ciências da Saúde-FACS; 2004 [consulté le 26 mai 2017]. Disponible sur:
http://www.neip.info/upd_blob/0000/308.pdf
- (111) Prescrire - Libre Accès - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.11 - Le syndrome sérotoninergique en bref [Internet]. [consulté le 31 mai 2017].
Disponible sur:
<http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47369/0/PositionDetails.aspx>

- (112) Orphanet: Syndrome sérotoninergique [Internet]. [consulté le 31 mai 2017].
Disponible sur: <http://www.orpha.net>
- (113) Callaway JC. *et al*, Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;116(3):385–387.
- (114) What indigenous groups traditionally use Ayahuasca? - Ayahuasca.com [Internet]. [consulté le 8 août 2017].
Disponible sur: <http://www.ayahuasca.com/psyche/shamanism/what-indigenous-groups-traditionally-use-ayahuasca/>
- (115) Baud S. Ayahuasca, entre visions et effroi. [consulté le 1 août 2017]; Disponible sur:
https://www.researchgate.net/profile/Sebastien_Baud3/publication/305292279_Ayahuasca_entre_visions_et_effroi/links/57870dbe08aec5c2e4e2fa13.pdf
- (116) Ayahuasca, le serpent et moi - YouTube [Internet]. [consulté le 2 août 2017].
Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=Tc_IVSyC1PU
- (117) Sasaki D. *Aristolochia didyma* [Internet]. [consulté le 16 août 2017]. Disponible sur: https://www.kew.org/science/tropamerica/imagetdatabase/large126/cat_single126-2.htm
- (118) *Tagetes erecta* [Internet]. [consulté le 16 août 2017].
Disponible sur: <http://plantinfo.co.za/plant/tagetes-erecta>
- (119) Centre Takiwasi [Internet]. [consulté le 4 août 2017].
Disponible sur: <http://www.takiwasi.com/fra/qs01.php>
- (120) Définitions : chaman - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [consulté le 11 juillet 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- (121) International | Miviludes [Internet]. [consulté le 17 février 2017]. Disponible sur: <http://www.derives-sectes.gouv.fr>

- (122) Voyage chamanique-Envoyé spécial [Internet]. 2008 [consulté le 14 juillet 2017]. Disponible sur: http://www.dailymotion.com/video/x6666k_envoye-special-voyages-chamaniques_news
- (123) Kavenská V. *et al*, Ayahuasca Tourism: Participants in Shamanic Rituals and their Personality Styles, Motivation, Benefits and Risks. *J Psychoactive Drugs*. 20 oct 2015;47(5):351-9.
- (124) Pérou : conseils aux voyageurs - Santé [Internet]. [consulté le 19 juillet 2017]. Disponible sur: <http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs>
- (125) Rapport annuel 2009 | Miviludes [Internet]. [consulté le 19 juillet 2017]. Disponible sur: <http://www.derives-sectes.gouv.fr/publications-de-la-miviludes/rapports-annuels/rapport-annuel-2009>
- (126) Soumissions chimique- TOXAC [Internet]. 2017 [consulté le 12 octobre 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007816300191?via%3Dihub>
- (127) Osório F. *et al*, Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr*. mars 2015;37(1):13-20.
- (128) Draulio B *et al*, Antidepressant Effects of Ayahuasca: a Randomized Placebo Controlled Trial in Treatment Resistant Depression - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 30 juin 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914769?cond=ayahuasca&rank=1>
- (129) Coutinho JF. *et al*, A. Default mode network dissociation in depressive and anxiety states. *Brain Imaging Behav*. mars 2016;10(1):147-57.

- (130) Mevel K. *et al*, Le Réseau Cérébral par Défaut : rôle cognitif et perturbations dans la pathologie [Internet]. 2010 [consulté le 7 juillet 2017]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/inserm-00587001/document>
- (131) Palhano-Fontes F. *et al*, Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomised placebo-controlled trial. *bioRxiv*. 2017;103531.
- (132) Tucker W. Default Mode Network [Internet]. 2015 [consulté le 16 août 2017]. Disponible sur: <http://cargocollective.com/ACIDMATH/ARTICLE-Turning-off-the-Default-Mode-Network-Transcending-the-Self>
- (133) Cartier-Lacave N. *et al*, MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES [Internet]. [consulté le 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/maladies-neurodegeneratives/>
- (134) Maladie de Parkinson : Définitions et Origines [Internet]. [consulté le 23 août 2017]. Disponible sur: <http://parkinsoninside.blogspot.fr/2015/10/maladie-de-parkinson-definitions.html>
- (135) Cardozo-Pelaez F. *et al*, The Scientific Review of Alternative Medicine [Internet]. 2001 [consulté le 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://archives.centerforinquiry.net/sram/effects-of-banisteriopsis-caapi-extraction-parkinsons-disease/>
- (136) eVIDAL - La maladie d'Alzheimer [Internet]. [consulté le 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://use.evidal.net>
- (137) Maladie d'Alzheimer : que se passe-t-il dans le cerveau ? [Internet]. [consulté le 23 août 2017]. Disponible sur: <https://www.frm.org/alzheimer/alzheimer-que-se-passe-t-il-dans-le-cerveau.html>
- (138) Waki H. *et al*, The Small Molecule Harmine Is an Antidiabetic Cell-Type-Specific Regulator of PPAR γ Expression. *Cell Metab*. mai 2007;5(5):357-70.

- (139) Lecarpentier Y. *et al*, Interactions between PPAR Gamma and the Canonical Wnt/Beta-Catenin Pathway in Type 2 Diabetes and Colon Cancer. *PPAR Res.* 2017;2017:1-9.
- (140) Sothivin L. *et al*, PPAR pathway [Internet]. 2016 [consulté le 23 août 2017]. Disponible sur: <https://gtbinf.wordpress.com/author/sothivin>
- (141) PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse [Internet]. [consulté le 28 juillet 2017]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4582/MS_2003-01_1_20.pdf?sequence=2
- (142) Wang P. *et al*, A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication. *Nat Med.* 9 mars 2015;21(4):383-8.
- (143) Ndiaye D. Rôle des mitochondries dans la régulation des oscillations de calcium des hépatocytes: approches expérimentale et computationnelle [Internet]. Université Paris Sud-Paris XI; 2013 [consulté le 9 août 2017]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-00998301/>
- (144) Cornali Lablanche S. Rôle du pore de transition de perméabilité mitochondriale dans l'apoptose des cellules bêta pancréatiques [Internet]. Université Joseph Fourier- Faculté de médecine de Grenoble; 2009 [consulté le 8 août 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00767105/>
- (145) Schenberg EE. Ayahuasca and cancer treatment. *SAGE Open Med.* 2013;1:2050312113508389.

Annexe 1 : Test de Hamilton (HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale)

Echelle de dépression de Hamilton

L'échelle de dépression de Hamilton est le test le plus utilisé pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs.

N.B. valable pour toutes les personnes ; y compris les personnes âgées bien que certains aspects puissent être parfois inopérants (par ex ceux qui font référence aux activités professionnelles alors qu'il peut s'agir de personnes en retraite)

L'évaluation est généralement faite toutes les deux semaines.

Il existe deux versions comprenant 17 ou 21 items.

Les notes correspondant aux quatre derniers items (cad les items 18 à 21) ne sont généralement pas incluses dans la note totale. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

De 10 à 13 : symptômes dépressifs légers

De 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés

Plus de 18 : symptômes dépressifs modérés à sévères

A. Humeur dépressive : la personne est-elle dans un état de tristesse, d'impuissance, d'auto dépréciation ?

0- Non

1- Oui. Etats affectifs signalés uniquement si on l'interroge (ex. pessimisme, sentiment d'être sans espoir)

2- Oui. Etats signalés spontanément et de manière verbale ou sonore (ex. par des sanglots occasionnels).

3- Oui. Etats communiqués de manière non verbale (ex. expression faciale, attitude, voix, tendance à sangloter).

4- Oui. La personne ne communique pratiquement que ces états affectifs verbalement et non verbalement

B. Sentiments de culpabilité de la personne

0- N'a pas de sentiments de culpabilité

1- S'adresse des reproches, et a l'impression d'avoir porté préjudice à des gens

2- Idées de culpabilité et ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables

3- La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité

4- Entend des voix qui l'accusent ou la dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes

C. Suicide

0- N'a pas d'idée suicidaire

1- A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue

2- Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3- Idées ou geste de suicide

4- Tentatives de suicide (coter toute tentative de suicide sérieuse)

D. Insomnie de début de nuit

0- Pas de difficulté à s'endormir

1- Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir

2- Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir

E. Insomnie en milieu de nuit

0- Pas de difficulté

1- Se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit

2- Se réveille pendant la nuit (coter toutes les fois où le patient se lève la nuit sauf si c'est pour aller aux toilettes)

F. Insomnie du matin

0- Pas de difficulté

1- Se réveille de très bonne heure mais se rendort

2- Incapable de se rendormir s'il se lève

G. Travail et activités

0- Pas de difficulté

1- Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente

3- Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité

4- A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

H. Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration et de l'activité motrice)

0- Pensée et langage normaux

1- Léger ralentissement à l'entretien

2- Ralentissement manifeste lors de l'entretien

3- Entretien difficile

4- Entretien impossible (état de stupeur)

I. Agitation

0- Aucune

1- Crispations, secousses musculaires

2- Joue avec ses mains, ses cheveux...

3- Bouge, ne peut rester assis tranquille

4- Se tord les mains, se ronge les ongles, s'arrache les cheveux, se mord les lèvres

J. Anxiété psychique

0- Aucune

1- Symptômes légers - Tension subjective et irritabilité

2- Symptômes modérés- Se fait du souci à propos de problèmes mineurs

3- Symptômes sévères - Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage

4- Symptômes très invalidants - Peurs exprimées sans que l'on pose de questions

K. Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation ...)

- 0- Aucun de ces symptômes
- 1- Symptômes légers
- 2- Symptômes modérés
- 3- Symptômes sévères
- 4- Symptômes très invalidants frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle

L. Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0- Aucun symptôme
- 1- Manque d'appétit, mais mange sans y être poussé
- 2- A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux

M. Symptômes somatiques généraux

- 0- Aucun
- 1- Lourdeur dans les membres, le dos et la tête. Maux de dos, de tête, douleurs musculaires, perte d'énergie, fatigabilité.
- 2- Un des symptômes apparaît clairement

N. Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0- Absents
- 1- Légers
- 2- Sévères

O. Hypochondrie

- 0- Absente
- 1- Attention concentrée sur son propre corps
- 2- Préoccupations sur sa santé
- 3- Convaincu d'être malade. Plaintes fréquentes et demandes d'aide...
- 4- Idées délirantes hypochondriaques

P. Perte de poids

A: D'après les renseignements apportés par le malade

- 0- Pas de perte de poids
- 1- Perte de poids probable
- 2- Perte de poids certaine

B: Si le poids est mesuré quotidiennement par le personnel soignant

- 0- Perte inférieure à 500g par semaine
- 1- Perte supérieure à 500g par semaine
- 2- Perte supérieure à 1 kg par semaine

Q. Prise de conscience

- 0- Reconnaît être déprimée et malade
- 1- Reconnaît être malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, au besoin de repos...
- 2- Nie être malade

Annexe 2 : Echelle de Montgomery-Åsberg (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale)

Echelle de Montgomery-Åsberg pour l'évaluation de la dépression

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5). Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

L'échelle comporte 10 items cotés de 0 à 6.

De 0 à 6 points : le patient est considéré comme sain.

De 7 à 19 points : le patient est considéré comme étant en dépression légère.

De 20 à 34 points : le patient est considéré comme étant en dépression moyenne.

> 34 points : le patient est considéré comme étant en dépression sévère.

Le diagnostic de la dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Entourer pour chaque item la réponse qui correspond au chiffre le plus adéquat.

A. Tristesse apparente : Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

0 = Pas de tristesse.

2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.

4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.

6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

B. Tristesse décrite : Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.

2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.

4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.

6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

C. Tension intérieure : Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.

2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

D. Sommeil réduit : Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

0 = Dort comme d'habitude.

2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.

4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.

6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

E. Appétit réduit : Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

0 = Appétit normal ou augmenté.

2 = Appétit légèrement réduit.

4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.

6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

F. Difficultés de concentration : Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

0 = Pas de difficultés à se concentrer.

2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.

4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.

6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

G. Lassitude : Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.

2 = Difficultés à commencer des activités.

4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.

6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

H. Incapacité à ressentir : Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.

2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.

4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.

6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

I. Pensées pessimistes : Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

0 = Pas de pensées pessimistes.

2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.

4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.

6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

J. Pensées suicidaires : Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.

2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.

4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.

6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

LE FLOCH, Aude.- L'Ayahuasca : usages traditionnels, pratiques modernes et perspectives thérapeutiques d'une boisson hallucinogène

95 feuilles., 36 Figures., 2 tableaux., 2 annexes - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2017 ; N°

Résumé français :

Les sociétés d'indigènes du bassin Amazonien utilisent depuis des milliers d'années un breuvage à base de plantes nommé Ayahuasca. Ce dernier est composé de deux plantes : *Banisteriopsis caapi* et *Psychotria viridis*. Toutes deux apportent à la boisson des alcaloïdes, respectivement des béta-carbolines et de la diméthyltryptamine. L'association de ces derniers entraîne une altération de l'état de conscience. Cette condition est traditionnellement utilisée par des chamans à des fins curatives.

Ce pouvoir de guérison a été diffusé par Internet et a entraîné le développement d'un tourisme chamanique, mais aussi des usages détournés de cette substance classée comme stupéfiante dans de nombreux pays.

Cependant, en se basant sur les résultats de la médecine traditionnelle, des essais cliniques ont été menés afin d'étudier la possibilité d'utiliser l'Ayahuasca dans le traitement de certaines pathologies.

Résumé anglais :

The indigenous societies of the Amazon basin have been using for thousands of years a beverage called Ayahuasca. This one is composed of two plants: *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*. Both give alkaloids to the beverage, beta-carbolines and N,N-dimethyltryptamine, respectively. The association of these molecule leads to an alteration of the state of consciousness. This condition is traditionally used by shamans for curative purposes.

This healing power has been disseminated via the Internet, which has led to the development of shamanic tourism, but also the misuse of this substance, which has been classified as narcotic in many countries.

However, based on the results of traditional medicine, clinical trials have been conducted to investigate the possibility of using Ayahuasca in the treatment of some pathology.

Rubrique de classement : TOXICOLOGIE

Mots-clés : Ayahuasca, *Banisteriopsis caapi*, Béta-carbolines, Diméthyltryptamine, Chamanisme

Mots-clés anglais MeSH : Ayahuasca, *Banisteriopsis caapi*, Beta-carbolines, N,N-Dimethyltryptamine, shamanism

Président : Madame SPARFEL Lydie

Assesseurs :

JURY : Monsieur BOIVIN Pierre-Nicolas [directeur de thèse]
Madame HAMEL Martine
Monsieur GICQUEL Thomas