HAL open science

Intérêt de la psilocybine dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool

Danielle Cynthia Fotso Megne

To cite this version:

Danielle Cynthia Fotso Megne. Intérêt de la psilocybine dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03325968

HAL Id: dumas-03325968

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03325968

Submitted on 25 Aug 2021

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE U.F.R DE PHARMACIE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 25 mai 2021

Par FOTSO MEGNE Danielle Cynthia

INTERET DE LA PSILOCYBINE DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL

Devant le jury composé de :

Président du jury : **Pr Liabeuf-Estebanez Sophie**, Professeur des Universités

Directeur de thèse : **Pr Naassila Mickael**, Professeur des Universités

Membres du jury : **Dr Six Isabelle**, Maître de conférences, Docteur en pharmacie

Dr Fabre Julien, Docteur en pharmacie titulaire d'officine

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Pr Naassila Mickael pour avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse. Pour votre soutien, votre accompagnement et votre patience durant la réalisation de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A ma présidente du jury, Pr Liabeuf-Estebanez Sophie pour m'avoir honorée en acceptant de présider ce jury. Veuillez trouver dans cet ouvrage l'expression de ma gratitude.

Aux membres du jury, Dr Six Isabelle et Dr Fabre Julien pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Pour l'intérêt porté à mon travail et votre temps consacré à le juger, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A ma maman chérie, pour avoir été toujours présente à mes côtés. Ma m'â Bri d'amour, aucun mot ne peut exprimer à quel point je me sens comblée de t'avoir comme maman. Tu es mon pilier et c'est grâce à toi que je suis devenue cette femme forte. Tu m'as appris à donner le meilleur de moi-même, à persévérer et à affronter tête haute toutes les difficultés de cette vie. Merci d'avoir été mon roc, de m'avoir accompagnée tout au long de ces années d'études, de m'avoir harcelée quasiment tous les jours pour que je termine la rédaction de cette thèse jusqu'à ce que ça soit fait hahaha. Merci ma maman d'avoir toujours cru en moi et de continuer à le faire, sois en sûre ta relève est assurée.

A mon papa, pour m'avoir donné des bases d'éducation solides et pour avoir toujours veillé sur moi. C'est grâce à tes conseils que j'ai eu le déclic me permettant de rédiger les premières pages de ce mémoire et c'est grâce à ta motivation que j'ai tenu le cap jusqu'à la fin. Merci papa pour ton accompagnement et ta présence dans ma vie.

A mes frères. Boudier, « Bouu » comme j'aime t'appeler, pour avoir veillé sur moi de loin, pour tes prières et tes pensées positives à mon égard. Et toi Laudrup, mon bébé devenu un grand garçon aujourd'hui, merci de faire ma fierté en donnant toujours le meilleur de toi dans ce que tu entreprends. Merci mes petits frères chéris de m'honorer comme vous le faites, je suis tellement fière des hommes que vous devenez.

A ma famille d'accueil : ma tata Annick Moyou, Louisa et Claude à Amiens, tata Jacquie, tonton Éric, Armelle et Prisca à Lyon (qu'est-ce qu'on a pu faire les folles pendant nos étés), à

Feu papa Moyou Moïse et Feu maman Moyou Colette paix à leurs âmes, pour m'avoir accueillie avec tant d'amour dans la famille. Merci de m'avoir motivée et soutenue toutes ces années, vous avez contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

A Dulcey et Paul, plus que des amis vous avez été et resterez ma famille. Ma « Dudu » on a partagé tellement de choses pendant ces années d'études, on a ri, pleuré, appris, découvert ensemble. Nous étions dans notre petite bulle, déconnectées du reste du monde et ça nous allait très bien. Le plus drôle c'est qu'on n'avait pas besoin de se parler pour se comprendre. Merci pour tous ces beaux moments et pour ceux à venir.

A mes amis, Alexia, Frédérique, Ornella , Quentin, Hélène et tous ceux que j'aurai malencontreusement oublié de citer mais qui se reconnaîtront. Nous avons partagé des moments de stress que ce soit en TP ou pour les exams, des moments de joie, de crise, de flemme de réviser et aussi d'incertitude, mais on y est arrivé. WE DID IT GUYS !

A toute l'équipe de la pharmacie Fabre : Julien, Fabienne, Mathilde. Merci Julien d'avoir cru en moi alors que je n'étais qu'un bébé pharmacien. Merci pour votre gentillesse, de partager avec moi tous les jours, vos connaissances et vos expériences professionnelles toujours avec bienveillance, lesquelles contribuent à faire de moi un meilleur pharmacien. A toutes les équipes officinales avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler et d'apprendre durant mes années d'études et pendant mes remplacements.

A Valentin, mon partenaire de vie. Tu as cru en moi et m'a soutenu depuis le jour où tu es entré dans ma vie. Merci d'avoir été là pour moi pendant ma dernière année d'étude, d'être resté tard le soir au téléphone avec moi pour me rassurer pendant mes moments de doutes et de m'avoir fait rire pendant mes moments de tristesse. Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur pendant les périodes d'examens et depuis un an, durant la rédaction de ma thèse. J'espère qu'on pourra bientôt rattraper ensemble le temps perdu et profiter à fond de la vie. Le meilleur reste à venir.

A maman Béa et papa Éric, pour m'avoir accueillie si chaleureusement dans la famille. Merci pour toutes vos aides, vos encouragements au quotidien et d'être toujours présents pour Valentin et moi.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION……12

PARTIE I – LE TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL……..13

I.1 – Aspects épidémiologiques du trouble de l'usage de l'alcool……13

I.1.1 – Niveaux de consommation d'alcool en France……..13

a) Différences de consommation selon l'âge……..14

I.1.2 – Nouveau repère de consommation d'alcool en France……..15

a) Consommation d'alcool sur une semaine……15

b) Seuils de consommation à risque ……16

c) Caractéristiques des personnes dépassant les repères……20

I.1.3 – Fréquence du trouble lié à l'usage de l'alcool en France……20

I.1.4 – Mortalité liée à l'alcool en France……..22

I.1.5 – Morbidité liée à l'alcool en France……23

I.1.6 – Conséquences sociales de l'alcoolisation……24

I.2 – Facteurs de risque du trouble de l'usage de l'alcool ……24

I.2.1 – L'alcool ……24

I.2.2 – Facteurs de risque individuels……25

I.2.3 – Facteurs socio-environnementaux et économiques……26

I.2.4 – Facteurs professionnels et familiaux ……26

I.3 – Complications liées au trouble de l'usage de l'alcool ……..27

I.3.1 – Complications de l'alcoolisation aiguë……27

a) Intoxication alcoolique ……27

b) Accidents ……28

c) Violences ……28

d) Syndrome de sevrage ……28

I.3.2 – Complications de l'alcoolisation chronique ……29

a) Troubles digestifs ……29

b) Troubles neuropsychiatriques ……30

c) Cancers ……31

d) Troubles cardiovasculaires ……31

e) Troubles nutritionnels ……32

f) Syndrome d'alcoolisation fœtale ……32

I.4 – Neurobiologie du trouble de l'usage de l'alcool ……33

I.4.1 – Pharmacocinétique de l'alcool……33

I.4.2 – Le binge drinking : impact cognitif et cérébral……33

I.4.3 – L'addiction à l'alcool ……36

a) Théories de l'addiction ……38

b) Le circuit cérébrale de la récompense ……41

c) Les circuits cérébraux de l'addiction à l'alcool et effets chroniques……43

d) Addiction à l'alcool et neuroplasticité……45

I.5 – Repérage et diagnostic du trouble de l'usage de l'alcool ……45

I.6 – Traitements pharmacologiques actuels du trouble de l'usage de l'alcool ……47

I.6.1 – Acamprosate ……47

I.6.2 – Naltrexone ……47

I.6.3 – Disulfirame……48

I.6.4 – Baclofène……48

I.6.5 – Nalméfène……49

PARTIE II – SUBSTANCES PSYCHEDELIQUES ET UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ……51

II.1 – Histoire des psychédéliques……..51

II.2 – Définition et classification des psychédéliques ……52

II.2.1 – Définition des psychédéliques……52

II.2.2 – Classification clinique des psychédéliques……..53

II.2.3 – Classification pharmacologique des psychédéliques……54

II.3 – Utilisations thérapeutiques des psychédéliques……. ……55

II.3.1 – LSD ……55

II.3.2 – Ayahuasca……57

II.3.3 – MDMA……58

II.4 –Mécanismes d'action possibles dans le traitement des addictions……59

II.4.1 – Rôle possible de la modulation des récepteurs 5-HT_{2A} ……59

II.4.2 – Facteurs neurotrophiques et induction de la neuroplasticité……60

II.4.3 – Le rôle de l'expérience subjective……61

II.4.4 – Effets à long terme induits par les drogues psychédéliques ……62

II.5 – Cas particuliers de la Psilocybine……63

II.5.1 – Aspects pharmacologiques……63

a) Pharmacocinétique……..63

b) Pharmacodynamie……64

II.5.2 – Effets de la psilocybine……66

a) Effets somatiques et physiologiques……..66

b) Effets psychotropes et neuropsychologiques ……66

II.5.3 – Utilisations thérapeutiques potentielles de la psilocybine ……67

a) Anxiété et dépression associées aux cancers en phase terminale……67

b) Dépression résistant aux traitements classiques……68

c) Addictions ……..69

d) Troubles obsessionnels compulsifs……70

e) Algie vasculaire de la face ……70

PARTIE III – INTERET DE LA PSILOCYBINE DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL……..72

III.1 – Mécanismes neurobiologiques des troubles liés à l'usage de substances……..…72

III.1.1 – Monoamine et troubles liés à l'usage de substances……72

III.1.2 – Neuropeptides et troubles liés à l'usage de substances……73

III.2 – Neurobiologie de la psilocybine……74

III.2.1 – Mécanismes d'action de la psilocybine sur le cerveau……..74

III.2.2 – Localisation neuroanatomique des récepteurs sérotoninergiques……..76

III.3 – Modes d'action hypothétiques de la psilocybine dans le trouble de l'usage de l'alcool…78

III.3.1 – Effets sur les états émotionnels négatifs et le stress……78

III.3.2 – Rôle des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} dans la flexibilité cognitive et la compulsion ……..80

III.4 – Psilocybine et réponse génétique dans le trouble de l'usage de l'alcool……81

III.4.1 - Changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale et effets subjectifs de la substance : la psilocybine augmente la connectivité globale cérébrale dans les réseaux sensoriels et la réduit dans les réseaux associatifs……81

III.4.2 – Les changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale apparaissent au fil du temps……82

III.4.3 – Effets intra-individuels induits par la psilocybine au fils du temps : la stabilité intra-individuelle des effets induits par la psilocybine varie avec le temps……84

III.4.4 – La connectivité fonctionnelle de base est associée à l'étendue des changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale……84

III.4.5 – Les changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale sont principalement associés aux cartes d'expression des gènes corticaux HTR2A, HTR1A et HTR7……85

III.5 – Quelques études cliniques ……88

III.5.1 – Etude 1 : Arrêt et réduction de la consommation et de l'abus d'alcool après utilisation de psychédéliques par Albert Garcia-Romeu et al……88

a) Matériels et méthodes
b) Résultats
c) Discussion

III.5.2 – Etude 2 : Traitement de la dépendance à l'alcool par la psilocybine : une étude de validation de concept par Michael P Bogenschutz et al……94

a) Matériels et méthodes
b) Résultats
c) Discussion

CONCLUSION……99

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Distribution des moyennes du nombre de verres d'alcool consommés et du nombre de jours de consommation d'alcool selon l'âge, parmi les 18-75 ans ayant consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois.

Figure 2. Répartition des 18 – 75 ans selon le nombre de jours de consommation d'alcool au cours des 7 derniers jours, par sexe, France 2017.

Figure 3. Pourcentage de personnes ayant consommé plus de 2 verres de boisson alcoolisée en une journée au moins une fois au cours des 7 derniers jours et nombre moyen de verres consommés le jour de consommation maximale parmi ces personnes, par tranche d'âge.

Figure 4. Pourcentage de personnes ayant consommé de l'alcool plus de cinq jours au cours des 7 derniers jours, par tranche d'âge.

Figure 5. Parmi les personnes ayant consommé plus de 10 verres de boisson alcoolisée au cours des 7 derniers jours, pourcentage de celles ayant consommé plus de 2 verres de boissons alcoolisée au moins 1 jour et pourcentage de celles ayant consommé de l'alcool plus de 5 jours sur 7, par tranche d'âge.

Figure 6. Usage à risque d'alcool (AUDIT-C), selon l'âge et le sexe.

Figure 7. Effets aigus de l'alcool liés à l'inhibition glutamatergique et l'activation gabaergique.

Figure 8. Neurobiologie des comportements addictifs.

Figure 9. Différentes structures cérébrales et neurotransmetteurs impliqués dans les étapes du développement de l'addiction à l'alcool.

Figure 10. Les différentes théories de l'addiction.

Figure 11. Hypothèse de dysfonctionnement cérébral dans l'addiction.

Figure 12. Neuro-adaptations induites par la consommation chronique d'alcool et effet de démasquage lors du sevrage.

Figure 13. Mécanismes par lesquels l'alcool augmente la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens.

Figure 14. Structure moléculaire de la Psilocybine, la Psilocine et la Sérotonine.

Figure 15. Mécanisme de l'action hallucinogène.

Figure 16. La psilocybine induit des changements dans la connectivité cérébrale globale et les effets subjectifs des substances

Figure 17. Corrélation entre les changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale (GBC) et la topographie de l'expression des gènes corticaux au fil du temps.

Figure 18. Résultats de la consommation d'alcool et taille des effets. Les moyennes indiquées concernent toutes les données disponibles (n = 10 au départ, n = 9 à tous les autres moments). Les valeurs p proviennent de tests t appariés.

Tableau I : Prévalence de l'alcoolodépendance en France en 2010 (critères CIM-10).

Tableau II. Affinité de la psilocine pour les récepteurs de la sérotonine.

Tableau III : Corrélations entre les effets aigus et les changements dans la consommation d'alcool, le besoin impérieux et l'auto-efficacité.

LISTE DES ABBREVIATIONS

5-HT = Sérotonine

ACTH = Hormone adrénocorticotrophine

ADH = Alcool déshydrogénase

ALDH = Aldéhyde déshydrogénase

API = Alcoolisation ponctuelle importante

ATV = Aire tegmentale ventrale

CCG = Connectivité Cérébrale Globale

CRF = Facteur de libération de la corticotrophine

CSTC = Cortico-striato-thalamo-corticaux

DA = Dopamine

DMS-5 = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition

ET = Ecart Type

GABA = Acide gamma-aminobutyrique

HHS = Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

LC = Locus coeruleus

MPD = Mode par défaut

Nac = Noyau accumbens

NMDA = Acide N-méthyl-D-aspartique

NPV = Noyau paraventriculaire

NRD = Noyau du raphé dorsal

Rc = Récepteur

RCE = Réseau de contrôle exécutif

RS = Réseau de saillance

TUA = Trouble de l'usage de l'alcool

TUS = Troubles liés à l'usage de substances

INTRODUCTION

L'alcool est de loin la substance psychoactive la plus consommée en France, 9% des Français en ont un mésusage. C'est la deuxième cause de mortalité évitable après le tabagisme, ce qui en fait un enjeu de santé publique important. Un nouveau repère de consommation basé sur trois dimensions a été mis à jour en 2017 par un groupe d'expert. Le terme d'alcoolisme a progressivement été remplacé par celui d'alcoolodépendance ou d'addiction à l'alcool. En 2013, le DMS- a introduit le diagnostic de trouble d'usage de substance (TUS) et notamment de trouble de l'usage de l'alcool (TUA). Le TUA est une maladie chronique dont la prise en charge relève d'une intervention à la fois médicale, éducative et psychosociale. C'est une maladie complexe à plusieurs dimensions dont il n'existe pas de traitement permettant d'obtenir sa guérison complète, mais des médicaments aidant le patient à maintenir son abstinence ou à limiter son appétence pour l'alcool et donc le risque associé à la consommation. Cela fait quelques années déjà que l'on a découvert que certains psychédéliques avaient un pouvoir bénéfique dans le traitement des addictions. La psilocybine plus particulièrement, appartenant à la classe des hallucinogènes dits « classiques » possèderait des propriétés anti-addictives de par son pouvoir agoniste des récepteurs sérotoninergiques, récepteurs qui interviendraient, entre autres, dans la neurobiologie des addictions.

Notre travail consistera donc dans un premier temps, à faire un rappel concernant le trouble de l'usage de l'alcool ainsi que les mécanismes qui s'y rapportent, ensuite nous parlerons des composés psychédéliques, depuis leur histoire jusqu'à leurs utilisations thérapeutiques en passant par leurs mécanismes d'actions possibles. Et pour finir nous approfondirons notre étude sur un psychédélique précis, la psilocybine et ses mécanismes d'action hypothétiques dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool, ceci en passant en revue les dernières études cliniques sur le sujet.

Partie I – Le trouble de l'usage de l'alcool

I.1 – Aspects épidémiologiques du trouble de l'usage de l'alcool

Malgré une diminution régulière du volume d'alcool consommé depuis 50 ans, passé de 26 litres d'alcool pur en moyenne par habitant âgé de 15 ans et plus en 1961 à 11,7 litres en 2017 (la baisse étant presque exclusivement due à la diminution de la consommation de vin et notamment à table), la consommation de boissons alcoolisées reste profondément ancrée dans les pratiques culturelles françaises : en 2016, 47 millions de Français (parmi les 11-75 ans) avaient déjà consommé de l'alcool au cours de leur vie, 43 millions au cours des 12 derniers mois. Pourtant, la consommation d'alcool a des conséquences sociales et sanitaires majeures. Au niveau mondial, cette prise d'alcool était en 2016 le premier facteur de risque de mortalité prématurée et d'incapacité parmi les 15-49 ans. Plus particulièrement en Europe, c'est l'un des plus importants facteurs de risque de morbidité, avec l'hypertension artérielle, le tabac, le surpoids, et représente en France la deuxième cause de mortalité évitable après le tabagisme.

La mesure et le suivi des niveaux de consommation d'alcool de la population sont des éléments importants de l'épidémiologie. Parmi les outils de surveillance des habitudes de consommation d'alcool, le Baromètre de santé publique France est un dispositif d'enquêtes périodiques mis en place depuis 1992. Les données du Baromètre 2017 permettent de mettre à jour les connaissances sur les niveaux et les modes de consommation d'alcool de la population des 18-75 ans résidant en France métropolitaine [1] .

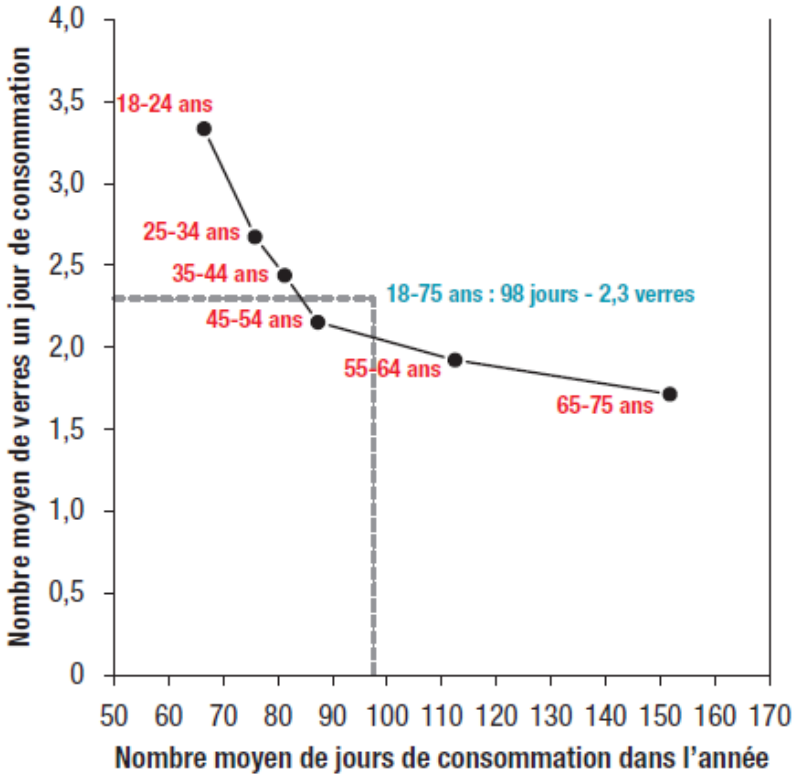
I.1.1 – Niveaux de consommation d'alcool en France

En 2017, 86,5% des personnes âgées de 18 à 75 ans ont déclaré avoir bu de l'alcool au cours des 12 mois précédents, et 40% au moins une fois par semaine. La consommation d'alcool était plus courante chez les hommes et l'écart entre sexes était d'autant plus marqué que la fréquence de consommation augmentait. De plus, la consommation moyenne journalière était de 2,8 verres parmi les hommes contre 1,8 parmi les femmes. Les prévalences des alcoolisations ponctuelles importantes (API) étaient de 35,2% dans l'année et de 4,6% au

moins une fois par semaine. Enfin, 63,4% des 18 -75 ans déclaraient avoir été ivres au cours de leur vie, 20,7% au cours des 12 derniers mois et 4,1% au moins 10 fois au cours des 12 derniers mois.

a) Différences de consommation selon l'âge

Les modes de consommation d'alcool varient fortement avec l'âge. La proportion de personnes ayant bu de l'alcool au cours des 12 derniers mois fluctuait relativement peu selon les classes d'âge, et celle déclarant au moins une API représentait 54,1% parmi les 18-24 ans puis décroissait avec l'âge jusqu'à atteindre 19,7% parmi les 65-75 ans. À l'inverse, ces derniers étaient 26% à déclarer une consommation quotidienne d'alcool contre 2,3% des 18-24 ans. Ces différences selon l'âge s'observent aussi bien parmi les hommes que parmi les femmes. En outre, les jeunes ne consommaient pas régulièrement de l'alcool mais lorsqu'ils le faisaient c'était en quantités plus importantes que les plus âgés. Parmi les 18-75 ans, les consommateurs d'alcool buvaient en moyenne 2,3 verres d'alcool 98 jours par an.



Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

Figure 1. **Distribution des moyennes du nombre de verres d'alcool consommés et du nombre de jours de consommation d'alcool selon l'âge, parmi les 18-75 ans ayant consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois.**

La moyenne du nombre de verres d'alcool par jour de consommation décroissait progressivement avec l'âge. À l'inverse, le nombre de jours de consommation augmentait (figure 1). Ces résultats rappellent que l'usage d'alcool demeure en 2017 une pratique courante en France. [1]

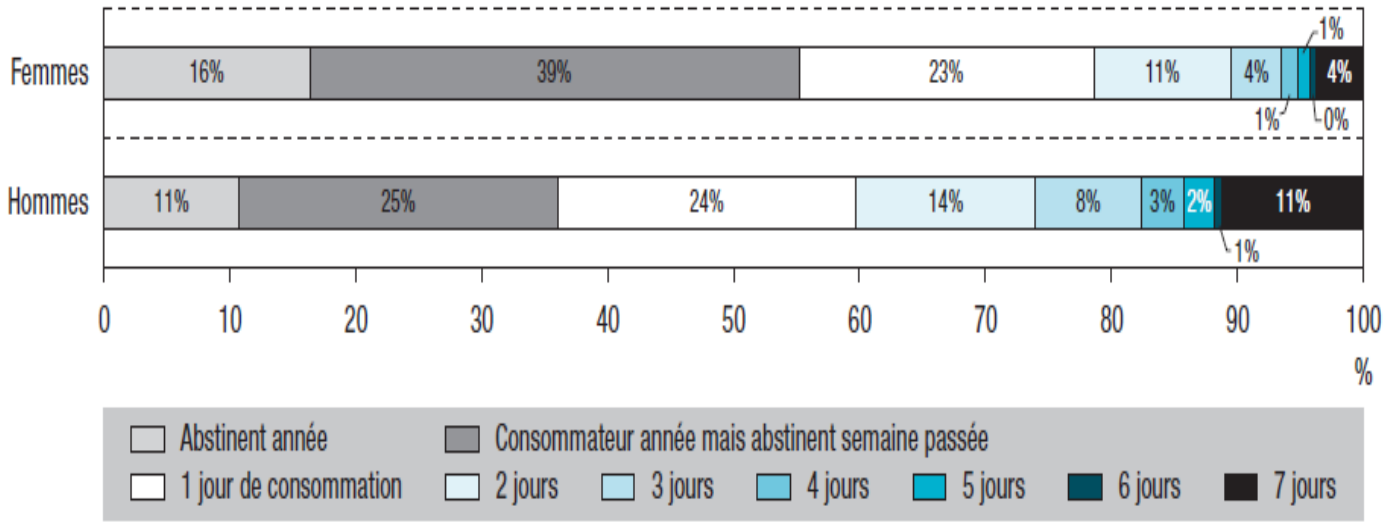
I.1.2 – Nouveau repère de consommation d'alcool en France

Actuellement, 37 pays proposent un repère de consommation d'alcool à moindre risque. Ce repère évolue dans le temps et, au cours des dernières années, plusieurs pays ont mis à jour ces seuils en les révisant à la baisse (Australie, Grande- Bretagne, Canada, Belgique, Suisse). En France, une des recommandations d'un groupe d'experts mandatés par Santé publique France et l'Institut National du Cancer (INCa) en 2017 était de faire connaître le nouveau repère de consommation pour l'alcool, avec une communication pédagogique qui permette sa compréhension et favorise l'adhésion de la population. Ce nouveau repère visant à limiter les risques de l'alcool pour la santé. Il porte sur la quantité et la fréquence de consommation, comporte trois dimensions et s'énonce ainsi : « Si vous consommez de l'alcool, il est recommandé pour limiter les risques pour votre santé au cours de votre vie : de ne pas consommer plus de 10 verres standard par semaine et pas plus de 2 verres standard par jour ; d'avoir des jours dans la semaine sans consommation ». Pour cela, les données de l'enquête Baromètre de Santé publique France 2017, qui comportait un module de questions portant spécifiquement sur la consommation d'alcool au cours des sept derniers jours, ont été analysées [2] .

a) Consommation d'alcool sur une semaine

La majorité des 18-75 ans déclarait avoir consommé de l'alcool au cours des 7 derniers jours, davantage les hommes que les femmes (figure 2). Parmi les personnes ayant bu plusieurs jours, les ¾ avaient bu à peu près autant chaque jour ; la régularité de la consommation était plus fréquente à mesure que l'âge augmentait, passant de 56% parmi les 18-24 ans à 84% parmi les 65-75 ans.

Parmi les personnes ayant déclaré avoir consommé de l'alcool au cours des 7 derniers jours, celles ayant bu un seul jour avaient bu en moyenne 2,3 verres ce jour-là. Celles ayant bu de façon régulière sur plusieurs jours avaient consommé en moyenne 2,2 verres par jour tandis que celles ayant eu un pic de consommation un jour donné avaient consommé en moyenne 6,0 verres ce jour-là [2] .



Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

Figure 2. **Répartition des 18 – 75 ans selon le nombre de jours de consommation d'alcool au cours des 7 derniers jours, par sexe, France 2017.**

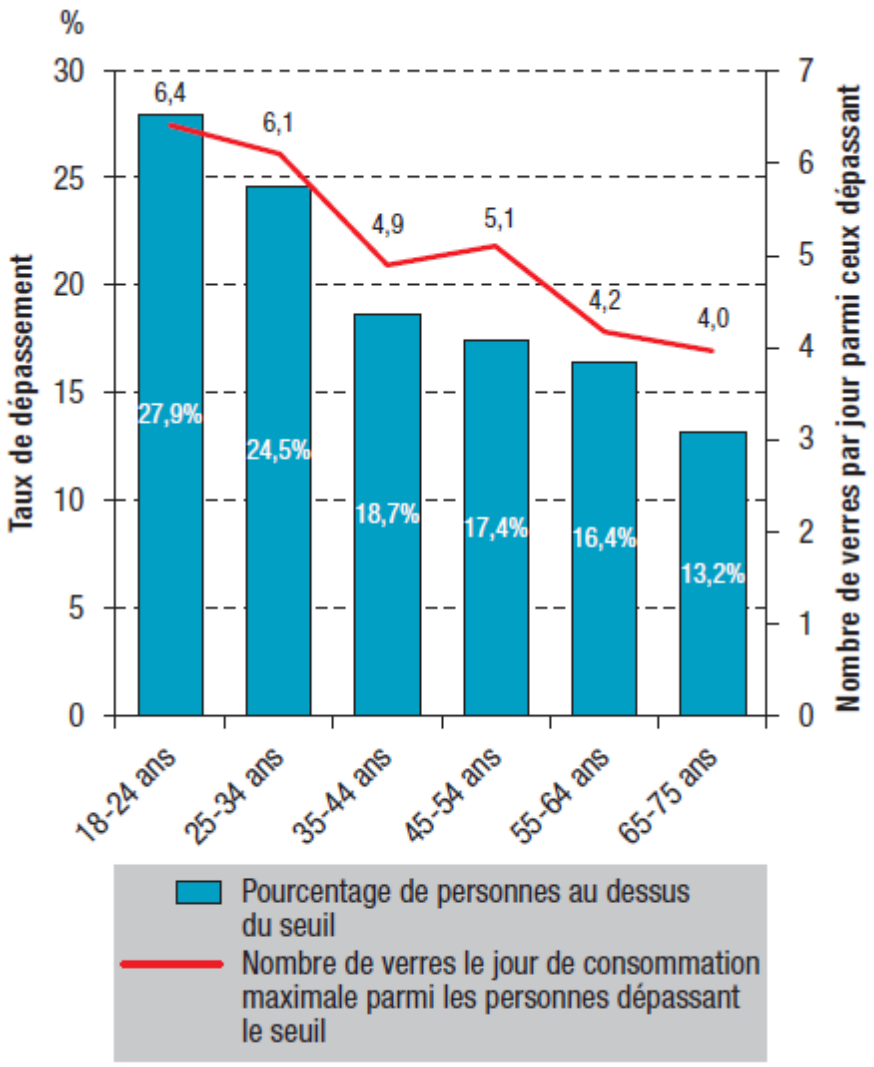
b) Seuils de consommation à risque - dépassement des nouveaux repères

Les seuils de consommation à risque permettent de distinguer l'usage simple, inférieur aux nouveaux repères et l'usage à risque correspondant à la consommation d'alcool au-delà des nouveaux repères sans dommage et/ou des consommations dans des circonstances dangereuses, par exemple lors de la conduite automobile.

En 2017, la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) ont recommandé dans un avis d'experts, des seuils de consommation à risque de 100 g d'alcool par semaine, sans dépasser 20 g d'alcool par jour (hommes et femmes).

Parmi l'ensemble des 18-75 ans, 23,6% dépassaient le repère sur au moins une de ses trois dimensions (33,4% des hommes et 14,3% des femmes), 3,5% les dépassant toutes

les trois (6% des hommes et 1% des femmes). Plus précisément, 19,2% déclaraient avoir bu plus de 2 verres d'alcool en une journée au moins une fois au cours des 7 derniers jours, 9,7% déclaraient avoir bu plus de 10 verres d'alcool au total au cours des 7 derniers jours et 7,9% déclaraient avoir consommé de l'alcool plus de 5 jours sur 7. Notons que le fait de déclarer avoir bu plus de 10 verres au cours des 7 derniers jours implique nécessairement d'être au-dessus du repère sur l'une ou l'autre des deux autres dimensions (voire les deux). Ainsi, 80% des personnes ayant consommé plus de 10 verres la semaine précédente avaient également dépassé le seuil des 2 verres par jour et 56% avaient consommé plus de 5 jours dans la semaine. La proportion d'individus dépassant le repère était nettement plus élevée parmi les hommes que chez les femmes, et ce pour chaque dimension du repère. La relation avec l'âge était également très visible et similaire pour les deux sexes : la proportion de consommateurs dépassant les 2 verres par jour diminuait avec l'âge tandis que celle des consommateurs dépassant les 5 jours de consommation par semaine augmentait avec l'âge. De plus, la valeur du dépassement était également décroissante avec l'âge : les plus jeunes déclarant un nombre de verres maximal supérieur à 6 verres le même jour contre des moyennes d'environ 5 verres parmi les 35-54 ans et 4 verres parmi les plus de 55 ans (figure 3). À l'inverse, les 5 jours de consommation par semaine étaient dépassés de façon moins fréquente chez les plus jeunes : cela concernait moins de 5% des 18-34 ans contre 17% des 65-75 ans (figure 4).



Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

Figure 3. **Pourcentage de personnes ayant consommé plus de 2 verres de boisson alcoolisée en une journée au moins une fois au cours des 7 derniers jours et nombre moyen de verres consommés le jour de consommation maximale parmi ces personnes, par tranche d'âge.**

Parmi des personnes ayant consommé plus de 10 verres la semaine précédente, le lien entre dépassement du repère sur les autres dimensions et l'âge était très marqué. En effet, la quasi-totalité des moins de 34 ans dépassant les 10 verres hebdomadaires dépassaient également les 2 verres au moins un jour de consommation, contre 65% des plus de 54 ans. À l'inverse, 80% des 55-75 ans dépassant les 10 verres hebdomadaires dépassaient également les 5 jours de consommation, contre 16% des 18-24 ans et 29% des 25-34 ans (figure 5).

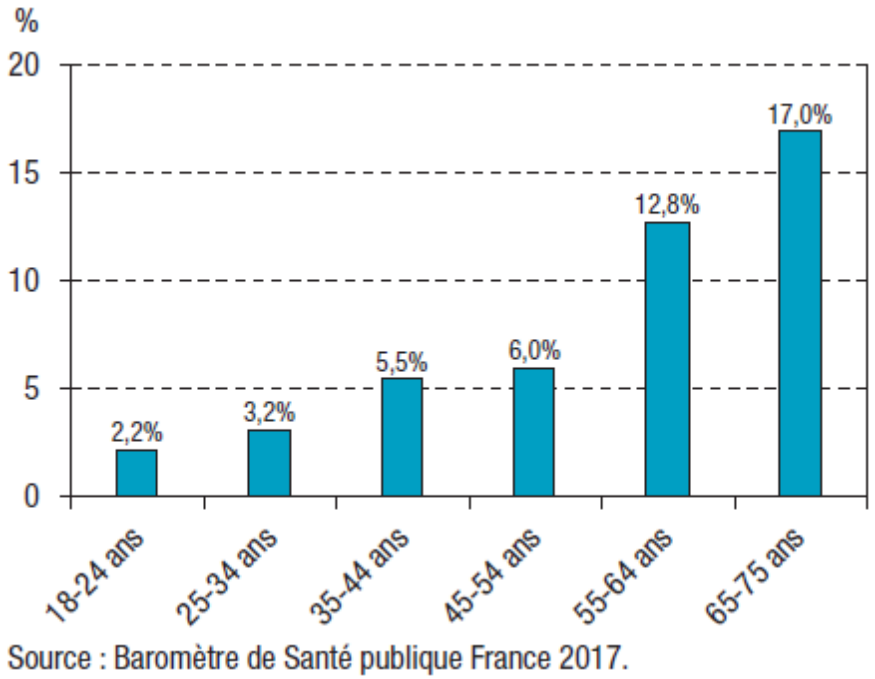


Figure 4. **Pourcentage de personnes ayant consommé de l'alcool plus de cinq jours au cours des 7 derniers jours, par tranche d'âge.**

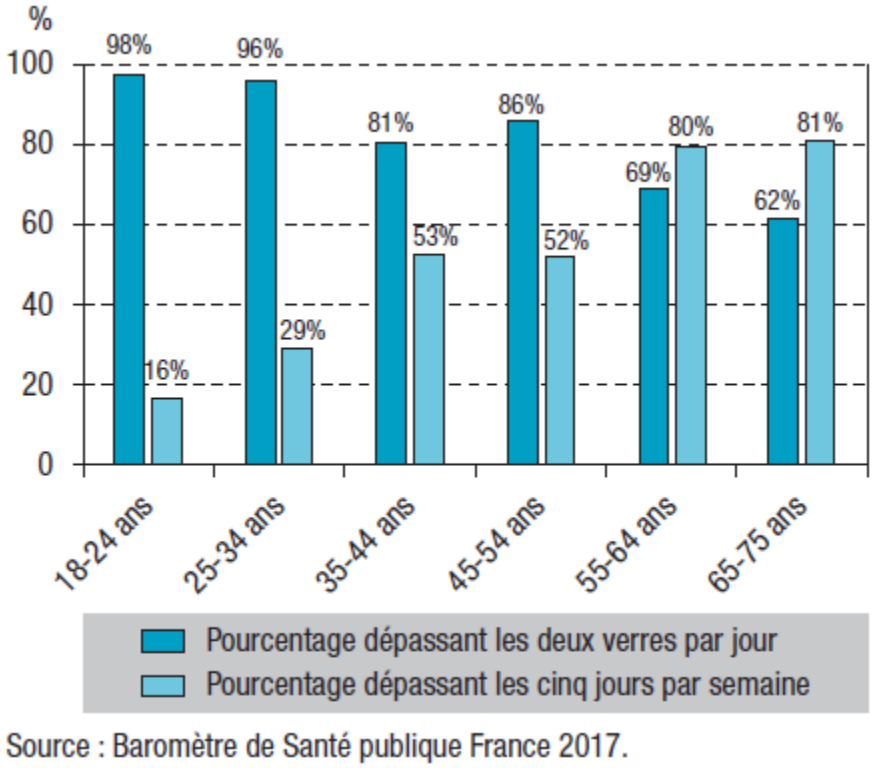


Figure 5. **Parmi les personnes ayant consommé plus de 10 verres de boisson alcoolisée au cours des 7 derniers jours, pourcentage de celles ayant consommé plus de 2 verres de boissons alcoolisée au moins 1 jour et pourcentage de celles ayant consommé de l'alcool plus de 5 jours sur 7, par tranche d'âge.**

c) Caractéristiques des personnes dépassant le repère

Le groupe des personnes dépassant le repère pour au moins une dimension était majoritairement masculin (69% d'hommes) et ne présentait pas de caractéristique particulière liée à l'âge. Parmi les femmes dépassant le repère, 58% avaient un diplôme inférieur ou égal au baccalauréat, 31% gagnaient 1 200 € net ou moins par unité de consommation dans leur foyer, 58% étaient en emploi, 7% au chômage, 7% étudiantes et 27% à la retraite ou dans une autre situation d'inactivité. Parmi les hommes dépassant le repère, 70% avaient un diplôme inférieur ou égal au baccalauréat, 34% gagnaient 1 200 € net ou moins par unité de consommation dans leur foyer, 59% étaient en emploi, 10% au chômage, 7% étudiants et 24% à la retraite ou dans une autre situation d'inactivité.

De façon schématique, parmi l'ensemble des 18- 75 ans, toutes choses égales par ailleurs, le dépassement des 2 verres bus au moins 1 jour était associé au fait d'être jeune tandis que le dépassement des 5 jours de consommation par semaine était associé au fait d'avoir plus de 54 ans. De plus, parmi l'ensemble des 18-75 ans, les personnes aux revenus les plus élevés étaient plus à risque d'avoir dépassé le repère et, plus spécifiquement, d'avoir consommé plus de 2 verres le même jour. Quel que soit l'indicateur, aucun lien significatif n'a été mis en évidence avec la situation professionnelle. Parmi les femmes, les personnes les plus diplômées avaient une probabilité plus grande d'avoir dépassé le repère. [2]

I.1.3 – Fréquence du trouble lié à l'usage de l'alcool en France

D'après un rapport OMS, en France, 4,7 % des hommes et 2,9 % des femmes âgés (ées) de plus de 15 ans remplissaient en 2010 les critères CIM-10 (classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème version de l'OMS) d'alcoolodépendance dans les 12 mois précédant l'étude (tableau I) [3].

Tableau I : Prévalence de l'alcoolodépendance en France en 2010 (critères CIM-10)

	Troubles liés à l'usage de l'alcool	Alcoolodépendance
Ensemble	5.5 %	2.9 %
Hommes	8.8 %	4.7 %
Femmes	2.5 %	1.3 %
Europe	7.5 %	4.0 %

Le test AUDIT-C permet de définir 4 types de consommateurs : des consommateurs sans risque occasionnels, des consommateurs sans risque réguliers, des consommateurs à risque ponctuels et des consommateurs à risque chroniques.

Parmi les 15–85 ans, selon l'Audit-C, 26,6 % des usagers sont à risque ponctuel et 8,8 % à risque chronique ou de dépendance. Ces types de consommations sont plus fréquents chez les hommes, tant pour le risque ponctuel que pour le risque chronique ou de dépendance. La consommation à risque ponctuel suit une tendance différente selon le sexe. Chez les femmes, elle s'avère maximale entre 15 et 25 ans pour diminuer progressivement. Chez les hommes, elle est le plus souvent rencontrée entre 26 et 34 ans et demeure fréquente jusqu'à 45-54 ans, tranche d'âge à laquelle plus de quatre hommes sur dix sont encore concernés, pour ensuite diminuer rapidement parmi les plus âgés (figure 6).

Le risque chronique ou de dépendance, presque exclusivement masculin, est le plus élevé parmi les 20–25 ans, mais, à la différence du risque ponctuel, concerne également les plus âgés. [4].

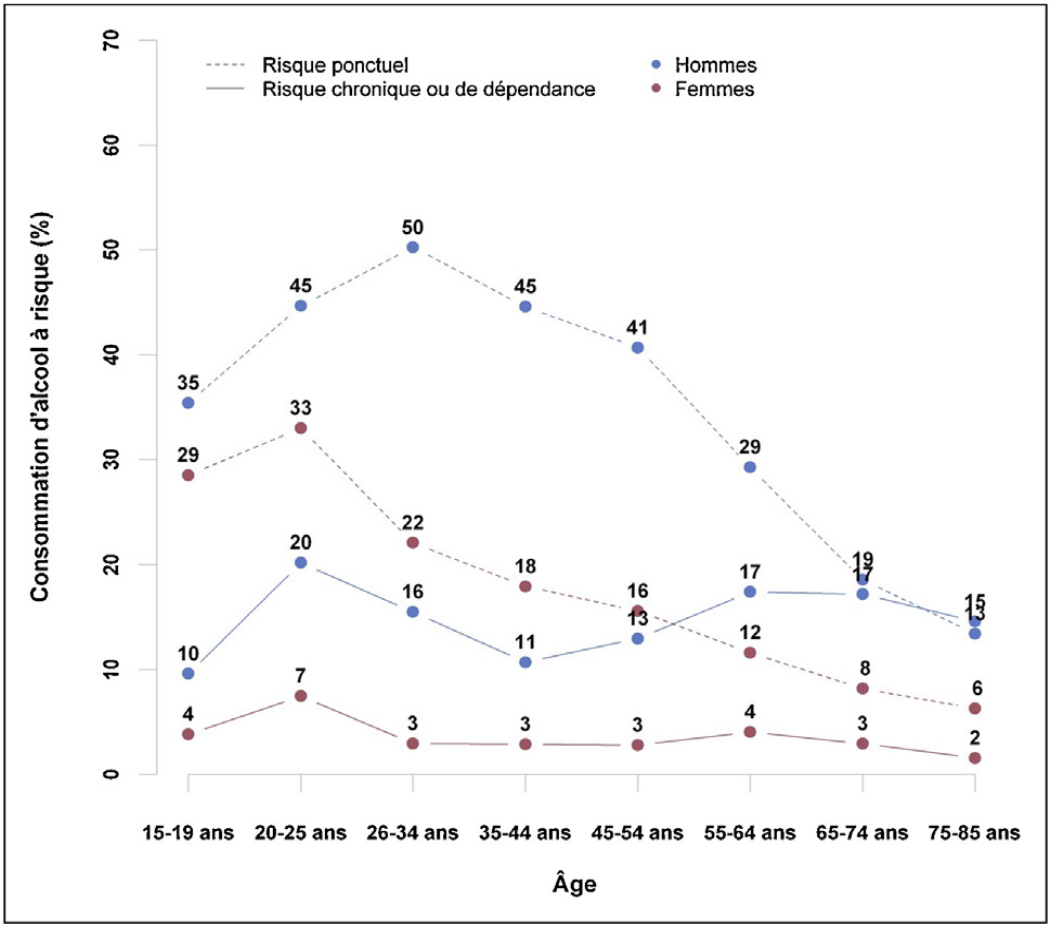


Figure 6. Usage à risque d'alcool (AUDIT-C), selon l'âge et le sexe.

I.1.4 – Mortalité liée à l'alcool en France

Sur un total de 580 000 décès en 2015, 41 000 étaient attribuables à l'alcool, dont 30 000 décès chez les hommes et 11 000 chez les femmes, soit respectivement 11% et 4% de la mortalité des adultes de 15 ans et plus. Ceci inclut 16 000 décès par cancers, 9 900 décès par maladies cardiovasculaires, 6 800 par maladies digestives, 5 400 pour une cause externe (accident, violence ou suicide) et plus de 3 000 pour une autre maladie (maladies mentales, troubles du comportement, etc.). La fraction attribuable pour l'ensemble des pathologies associées à l'alcool représente jusqu'à 15% des décès chez les 35-64 ans contre moins de 8% pour les autres âges. Environ 40 % des décès imputables à l'alcool seraient associés à des causes externes. Hors causes externes, un peu moins de 500 décès (1% des décès attribuables à l'alcool hors causes externes) sont attribuables à une consommation modérée entre 7 et 18 grammes d'alcool pur par jour (moins de 2 verres standards), et 90% du total des décès sont

liés à des consommations supérieures à 53 g/j. L'impact sanitaire de la consommation d'alcool en France reste donc considérable.

I.1.5 – Morbidité liée à l'alcool en France

À terme, une consommation régulière, en particulier quand elle est excessive, augmente le risque de nombreuses pathologies. Certaines d'entre elles sont exclusivement attribuables à une consommation excessive d'alcool : c'est le cas de la cirrhose alcoolique du foie, la psychose alcoolique ou la dépendance alcoolique. L'épidémie de cirrhose occupe une place importante parmi les pathologies du foie et s'avère responsable de 170 000 décès chaque année à l'échelle européenne, la France occupant une position relativement favorable. Une étude menée auprès des grands consommateurs d'alcool hospitalisés a montré que seulement 11 % ont un foie normal : 34 % ont une cirrhose alcoolique, 46 % une stéatose associée ou non à une fibrose et 9 % une hépatite alcoolique aiguë.

Pour d'autres pathologies, l'alcool constitue un facteur de risque mais n'est pas le seul en cause. L'alcool est souvent impliqué dans la survenue de certains cancers (cavité buccale et lèvres, pharynx, larynx, œsophage, côlon et rectum, foie, mais aussi cancer du sein), de certaines maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique), digestives (pancréatites), de maladies du système nerveux et troubles psychiques (anxiété, dépression, troubles du comportement) et de traumatismes et empoisonnements liés aux accidents de la route, aux accidents domestiques et aux suicides.

Les récentes données de la neuro-imagerie ont permis de constater l'ampleur de l'impact de la consommation d'alcool sur le cerveau. Les conséquences, sur la substance blanche comme sur la substance grise, sont liées de façon exponentielle à la quantité absorbée, même si elles apparaissent dès une consommation modérée d'alcool. En revanche, il semblerait que le cerveau puisse en partie se régénérer en cas d'abstinence.

L'alcoolisation peut également provoquer une dépendance, lorsque le buveur est devenu incapable de réduire ou d'arrêter sa consommation, sous peine de malaises, souffrances psychologiques et physiques. Cette dépendance s'accompagne de difficultés majeures d'ordre relationnel, social, professionnel, sanitaire, judiciaire [4].

I.1.6 – Conséquences sociales de l’alcoolisation

Le coût sociétal de l'alcoolisation excessive est élevé. En France, le coût social de l'alcool est estimé à 120 milliards d'euros, alors que le chiffre d'affaires hors taxes de la filière française de l'alcool représentait, en 2013, seulement 22 milliards. La filière représente 250 000 emplois directs (distribution et vente) et 300 000 emplois indirects. Dans une enquête sur 2019 sujets en région parisienne et dans le Nord, 40 % des sujets ayant participé à une bagarre avaient consommé de l'alcool dans les deux heures qui précédaient. Enfin, en 2015, 115 000 condamnations et compositions pénales ont été prononcées pour conduite en état d’ivresse [3].

I.2 – Facteurs de risque du trouble de l’usage de l’alcool

Si, au-delà des premières consommations, la plupart des individus adoptent une consommation modérée, contrôlée, certains évoluent vers une consommation répétée puis vers la perte de contrôle. Cela résulte de l'interaction entre plusieurs facteurs prédisposants, conférant une certaine vulnérabilité à l'organisme, liés à l'alcool lui-même, à l'individu ou à son environnement.

I.2.1 – L’alcool

L'alcool a un pouvoir addictogène assez faible comparé à celui des substances comme la cocaïne, l'héroïne ou le tabac. Pour ces dernières la plupart des consommateurs deviennent rapidement dépendants, alors que la majorité des consommateurs d'alcool consomment modérément et que seul un faible pourcentage (3 à 3,5 % des adultes) évolue vers la dépendance. Cela ne veut cependant pas dire que cette dépendance est plus faible lorsqu'elle est installée.

I.2.2 – Facteurs de risque individuels

a) Traits de personnalité

Il est admis qu'il n'existe pas de personnalité pré-alcoolique qui prédisposerait à une évolution vers le mésusage et la dépendance, mais on retrouve cependant souvent des traits de personnalité associés à la dépendance. Ils sont schématiquement de deux ordres :

- Des *traits de personnalité évitante ou dépendante* : faible estime de soi, difficulté d'affirmation, difficulté de dire non, timidité et manque de confiance en soi, difficulté à réagir à certains événements, à résoudre des problèmes interpersonnels, etc. Ils s'associent à un faible niveau de recherche de sensations et de nouveauté et à un niveau élevé d'évitement du risque et de dépendance à la récompense ;
- Des *traits de personnalité antisociale* : agressivité, impulsivité, intolérance à la frustration, difficultés relationnelles. Ils s'associent à un haut niveau de recherche de sensations, de nouveauté et à un faible niveau d'évitement du risque.

b) Evènements traumatiques de vie

Ces évènements fragilisent l'individu et peuvent le pousser à recourir à l'alcool. Le système de régulation du stress a un rôle important dans la survenue des conduites addictives parallèlement au système de récompense.

c) Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques – anxiété, dépression, troubles de la personnalité, troubles psychotiques – sont fréquemment rencontrés chez les consommateurs d'alcool. Si les troubles anxieux et dépressifs sont le plus souvent secondaires à la consommation d'alcool, ils peuvent préexister et favoriser le recours à l'alcool qui les aggrave.

d) Facteurs génétiques

Beaucoup d'études ont montré que la présence d'un sujet présentant un mésusage d'alcool augmente la fréquence de la maladie chez les apparentés, et cela d'autant plus

que le degré de proximité familiale est plus important (ascendants directs notamment). Dans la population générale, l'alcoolo-dépendance est estimée à 3 à 3,5 %, alors qu'elle peut s'élever entre 10 et 50 % dans la fratrie d'un alcoolodépendant. Chez les jumeaux, le taux moyen de concordance est de 50 % chez les homozygotes, de 35 % chez les hétérozygotes. Ces données plaident en faveur d'un déterminisme au moins en partie génétique de la vulnérabilité à la dépendance à l'alcool. Cependant, la question est de savoir ce qui est transmis. Il est bien acquis qu'il n'y a pas de gène de l'alcoolisme. Mais, comme pour beaucoup de maladies, il y a une sensibilité particulière, génétiquement déterminée et d'origine multigénique.

Citons encore comme facteurs de risque la bonne tolérance aux effets de l'alcool, qu'elle soit neuronale ou liée à une métabolisation hépatique rapide de l'alcool (activité enzymatique de l'alcool déshydrogénase et de l'acétaldéhyde déshydrogénase).

I.2.3 – Facteurs socio-environnementaux et économiques

Les facteurs socioculturels sont très importants en France, notamment en ce qui concerne la tradition de consommation de vin et les rites qui s'y rattachent, mais aussi, de plus en plus, chez les jeunes notamment, pour la consommation de bière et de spiritueux.
Le poids économique de la filière alcool joue également un rôle essentiel : la production pousse à la consommation, la publicité est omniprésente. Rappelons que la France est l'un des tous premiers pays producteurs de vin et que la filière alcool représente un poids économique considérable : elle emploie, directement ou indirectement, près de 500 000 personnes. L'augmentation du niveau de vie a également participé à l'augmentation de la consommation, notamment chez les ménages dont le pouvoir d'achat a le plus augmenté.

I.2.4 – Facteurs professionnels et familiaux

- **Milieu du travail.** Le risque d'alcoolisation est élevé pour les métiers pénibles, peu qualifiés ou en contact avec le public. Il faut y ajouter certains milieux au sein desquels la tradition de consommation demeure forte : bâtiment, travaux publics, etc.

- **Milieu familial.** L'environnement proche a un rôle essentiel dans l'apprentissage de ces comportements, que ce soit par l'imitation des conduites familiales ou par l'éducation. Le risque est accru en cas d'éducation trop rigide ou, au contraire, trop tolérante par rapport aux conduites addictives. Enfin, une mauvaise ambiance familiale (divorce, etc.) est aussi un facteur délétère.

- **Rôle des pairs.** Enfin, le rôle des pairs est très important pour l'initiation des consommations à l'adolescence, mais aussi pour l'évolution sociale : intégration ou, au contraire, évolution vers une désocialisation, voire une délinquance [5].

I.3 – Complications liées au trouble de l'usage de l'alcool

I.3.1 – Complications de l'alcoolisation aiguë

a) Intoxication alcoolique

L'intoxication alcoolique aiguë est au premier rang des complications de l'alcoolisation aiguë. Dans sa forme typique, elle se déroule en trois phases :

- La *phase d'excitation psychomotrice simple* comporte essentiellement une perte du contrôle supérieur et une libération des tendances instinctives.
- La *phase d'incoordination* survient lors d'une alcoolémie plus élevée. Elle est caractérisée par une ataxie. La somnolence est fréquente, le regard vague. Il existe un syndrome cérébelleux aigu (démarche « ébrieuse »). Il s'y associe une confusion de degré variable. D'autres troubles neurologiques peuvent être présents : syndrome vestibulaire avec grands vertiges rotatoires, nausées, vomissements, ainsi qu'un syndrome ophtalmologique : diplopie, mydriase bilatérale, baisse de l'acuité visuelle. Un dysfonctionnement végétatif peut se manifester par une tachycardie ou des troubles vasomoteurs.
- Enfin, le *coma* survient pour des taux d'alcool très élevés (> 3 g/l, en général). Le sujet est « ivre mort » et ne se souviendra de rien lorsqu'il se réveillera. Il s'agit d'un coma profond, sans signes neurologiques de localisation, avec hypotonie,

abolition des réflexes ostéotendineux et de la sensibilité. Les pupilles sont en mydriase. Il peut exister une hypothermie importante ainsi qu'une hypotension artérielle. La respiration est stertoreuse avec encombrement des voies aériennes.

b) Accidents

L'alcool est responsable d'un grand nombre d'accidents, parmi les plus graves. Des taux d'alcool même modérés (0,50 g/l ou moins) peuvent entraîner un risque relatif élevé d'accident en l'absence de troubles manifestes du comportement. Ils peuvent déjà provoquer des altérations neurosensorielles : allongement du temps de réaction, rétrécissement du champ visuel, etc. Mais lorsque l'alcoolémie augmente, ce sont les modifications du comportement et du jugement qui expliquent le risque accidentel : effet désinhibiteur, sensation de toute-puissance, altération du jugement quant aux situations et à ses propres capacités, alors même que celles-ci sont diminuées. L'alcool constitue ainsi un facteur aggravant des *accidents de la route*. Dans 30 % des accidents mortels environ, le conducteur présentait une alcoolémie élevée.

c) Violences

De nombreux homicides, volontaires ou non, viols, suicides, délits, etc. sont liés à la consommation d'alcool. Il faut y ajouter les violences conjugales et familiales, responsables de bien des souffrances.

d) Syndrome de sevrage

La dépendance physique n’est pas constante chez les patients dépendants. Elle résulte des adaptations développées au cours d’une alcoolisation prolongée, régulière, le plus souvent quotidienne : l’arrêt brutale de l’alcool démasque l’hyperexcitabilité cérébrale qui s’exprime cliniquement par le syndrome de sevrage. Cette hyperexcitabilité diminue en quelques jours, rendant inutile un traitement prolongé. Ce syndrome de sevrage est habituellement décrit en plusieurs stades selon sa gravité :

- Au *premier degré*, il n'existe que des symptômes mineurs : tremblements, sueurs, nausées, vomissements, insomnie, épigastralgies, asthénie, etc., qui régressent avec l'absorption d'alcool. C'est la raison pour laquelle une consommation dès le matin est un signe évident de dépendance physique ;

- Au *deuxième degré*, apparaît le délire alcoolique subaigu, c'est-à-dire l'aggravation des signes précédents, avec en plus agitation, cauchemars, accès confuso-oniriques avec zoopsies et anxiété ;
- En l'absence de traitement, apparaît le *troisième degré*, c'est-à-dire le délire alcoolique aigu ou *delirium tremens*. On retrouve fréquemment des *facteurs déclenchants* ayant provoqué un arrêt brutal de l'alcoolisation : traumatisme, infection, etc. Il associe : des *troubles psychiatriques* (une désorientation temporo-spatiale, délire onirique intense avec hallucinations ou illusions transitoires, visuelles, tactiles ou auditives, anxiété, agitation psychomotrice) ; Des *troubles neurologiques* (tremblement, dysarthrie, troubles de l'équilibre et de la coordination, crises convulsives de type grand mal ; Enfin, la gravité est due aux *signes généraux* : fièvre, déshydratation, sueurs, tachycardie.

  Ce risque souligne l'importance d'apprécier au mieux le degré de dépendance physique de chaque patient avant l'arrêt de l'alcool, de façon à optimiser et à personnaliser les mesures préventives.

I.3.2 – Complications de l'alcoolisation chronique

a) Troubles digestifs

Le foie est le premier organe lésé par l'excès d'alcool. Trois types de lésions de gravité différentes témoignent de l'atteinte hépatique :

- La stéatose est l'affection la plus bénigne.
- L'hépatite alcoolique est une atteinte inflammatoire en réaction à l'intoxication du foie par l'alcool.
- La cirrhose est l'atteinte hépatique ultime. Elle correspond à la destruction du parenchyme hépatique remplacé par des nodules de régénération constitués de tissu non fonctionnel. Son évolution est liée à la persistance ou non de l'intoxication alcoolique et aussi au risque d'évolution vers un carcinome hépatocellulaire.

- Œsophagites, gastrites et pancréatites sont les autres alcoolopathies de l'appareil digestif les plus fréquentes. 90 % des pancréatites aiguës de l'homme sont d'origine alcoolique.

b) Troubles neuropsychiatriques

Les complications neuropsychiatriques intéressent surtout des sujets relativement jeunes présentant une alcoolisation importante.

Les effets délétères de l'alcool agissent sur la mémoire, pouvant dans certains cas s'intégrer dans une encéphalopathie de Gayet-Wernicke ou une démence de Korsakoff. Ces deux pathologies ont pour cause un déficit en thiamine (vitamine B1). Mais il existe en fait un continuum de troubles légers à sévères qu'il est convenu de regrouper sous l'appellation « troubles cognitifs liés à l'alcool » (TCLA). Plus fréquemment, l'alcool détériore les fonctions exécutives qui se traduiront par des difficultés cognitives pour la résolution de problèmes, l'apprentissage ou la mémorisation. Les patients souffrent également de troubles du sommeil avec des réveils fréquents dans la deuxième moitié de la nuit et une sensation de fatigue au réveil. Dans 15 % des cas, l'excès d'alcool conduit à une polyneuropathie périphérique habituellement aux membres inférieurs. Celle-ci associe engourdissement, paresthésies, diminution de la sensibilité proprioceptive et douleurs assez invalidantes. L'excès d'alcool peut mimer presque toute la clinique psychopathologique. Les principaux problèmes rencontrés se déclinent autour de la dépression et de l'anxiété. L'alcool est un puissant dépresseur de l'humeur. Trois quarts des personnes qui abusent de l'alcool présentent ou présenteront des symptômes dépressifs qui seront souvent réversibles à l'arrêt de la consommation d'alcool. Paradoxalement, la consommation chronique excessive d'alcool augmente l'anxiété alors que l'ingestion aiguë d'alcool est très anxiolytique. Les patients présentent des signes d'anxiété généralisée, des troubles de type agoraphobique ou assez fréquemment une phobie sociale qui va s'aggraver avec l'ingestion chronique d'alcool utilisée pour lutter contre tous ces symptômes anxieux. Dans la sphère psychique, l'alcool peut majorer un trouble préexistant ou être directement à l'origine du trouble. Dans les troubles de la

personnalité *borderline*, l'alcool ingéré à des fins anxiolytiques est responsable de comportements à risque voire de passage à l'acte suicidaire [6] .

c) Cancers

Responsable de plus d'un tiers des décès, les cancers constituent, actuellement, la première cause de mortalité due à l'alcoolisation chronique. Une relation positive entre certains types de cancers et la consommation d'alcool a bien été mise en évidence, d'autres sont bien plus discutées.

- Cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) : œsophage, bouche, pharynx, larynx.
- Carcinome hépato-cellulaire (CHC)
- Cancer du sein
- Cancer du côlon et du rectum

d) Troubles cardiovasculaires

La consommation excessive d'alcool affecte également le système cardiovasculaire :

- Hypertension artérielle. Toutes les études montrent une relation positive, dose-dépendante entre consommation d'alcool et pressions artérielles systolique et diastolique. L'augmentation s'observe surtout à partir de 20g/jour, aussi bien chez l'homme que chez la femme.
- Troubles du rythme. L'alcoolisation aiguë favorise, même à doses modérées la survenue de troubles du rythme, le plus souvent bénins : fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachycardie de type Bouveret. Des consommations massives peuvent provoquer des troubles du rythme plus graves, notamment ventriculaire, parfois responsables de mort subite.
- Myocardiopathie dilatée primitive. L'alcool est, par ailleurs, un facteur de risque de myocardiopathie dilatée dite primitive (MDP) dont un certain nombre serait lié à une consommation excessive d'alcool. Cette affection apparaît pour des consommations d'alcool importantes, supérieures à 60 g/jour, et chroniques.
- L'alcool est aussi à l'origine de l'élévation du LDL-cholestérol.

e) Troubles nutritionnels

Classiquement, le patient dépendant de l'alcool est dénutri. En fait il convient de distinguer : Les patients sans complication organique grave, chez lesquels l'état nutritionnel est généralement conservé, une prise de poids est alors possible ; Des patients présentant des complications organiques sévères (pancréatite chronique, cirrhose etc.) qui ont un état de dénutrition plus ou moins prononcé selon la gravité de ces pathologies du fait de l'association d'une anorexie marquée, ceci sans préjuger de facteurs socio-économiques qui peuvent aggraver ces troubles.

Le statut vitaminique est incontestablement perturbé chez l'alcoolique chronique, mais l'importance et les mécanismes de ces modifications sont mal connus. Il s'agit des vitamines B1, B6, Folates.

L'alcool peut affecter trois lignées cellulaires : érythrocytes, leucocytes et plaquettes. Outre la fréquente macrocytose, on peut donc observer une anémie, une thrombopénie, des altérations des leucocytes qui favorisent les infections.

Le risque d'ostéoporose et de fracture est augmenté, on observe aussi des manifestations dermatologiques fréquemment associées à l'alcoolisation chronique (dermite séborrhéique, rosacée, et psoriasis).

f) Syndrome d'alcoolisation fœtale

Le syndrome d'alcoolisation fœtale est rare dans sa forme complète qui comprend de multiples malformations. Le plus souvent, la consommation d'alcool pendant la grossesse provoque des malformations mineures ou seulement un retard de croissance *in utero*, puis un retard de développement psychomoteur dans l'enfance. L'alcool est la première cause de retard de développement (un cas sur 1 000 grossesses). Il n'y a pas de seuil validé de consommation qui serait sans risque. Au contraire, certaines études ont montré qu'une consommation régulière de 1 ou 2 verres(s) par jour pendant la grossesse peut être associée à des manifestations mineures du syndrome d'alcoolisation fœtale. De ce fait, il est recommandé aux femmes enceintes et à celles qui souhaitent le devenir de s'abstenir de toute boisson alcoolisée. [5]

I.4 – Neurobiologie du trouble de l'usage de l'alcool

L'addiction à l'alcool ou plutôt maintenant, selon le DSM-5, le trouble de l'usage de l'alcool (TUA), est une maladie chronique et hautement récidivante en dépit des psychothérapies et pharmacothérapies existantes.

I.4.1 – Pharmacocinétique de l'alcool

Après son absorption (diffusion complète en 2 h), l'alcool gagne le foie puis l'ensemble des tissus. Moins de 10 % de la dose absorbée est éliminé par voies pulmonaire, urinaire et sudorale. Le reste est catabolisé (à la vitesse de 0,1 à 0,15 g/L/heure) : 75 % dans le foie et 15 à 20 % dans les tissus extra-hépatiques, successivement par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), avec le nicotinamide (vitamine B3) comme coenzyme. Son métabolisme augmente avec la répétition des consommations, notamment par renforcement de l'oxydation microsomale (induction des cytochromes P 450). La production d'acétaldéhyde et de radicaux contribue à la toxicité de l'alcool, notamment par neuro-inflammation chronique et stress radicalaire [7].

I.4.2 – Le binge drinking : impact cognitif et cérébral

Il est important de considérer que l'alcool n'est pas une drogue comme les autres. Tout d'abord elle doit être consommée en grande quantité (plusieurs grammes) pour produire ses effets psychotropes, contrairement aux autres drogues qui agissent à des doses de l'ordre du milligramme par kilogramme de poids corporel. L'alcool, à la différence des autres drogues, n'a pas de récepteurs spécifiques même s'il a été démontré que cette molécule possède des poches de liaison au niveau des récepteurs NMDA du glutamate et $GABA_A$ (un des récepteurs membranaires les plus sensibles à l'alcool identifié à ce jour) du GABA. On sait qu'une concentration cérébrale de 3mM, qui est atteinte dès la consommation du premier verre (10g d'éthanol pur), suffit pour augmenter l'activité de ce récepteur qui est la cible des benzodiazépines. C'est la liaison de l'alcool sur ces récepteurs qui est à l'origine de ses effets subjectifs à faibles doses (anxiolyse et désinhibition comportementale) et sédation, ataxie et amnésie à doses plus élevées (figure 7) [8].

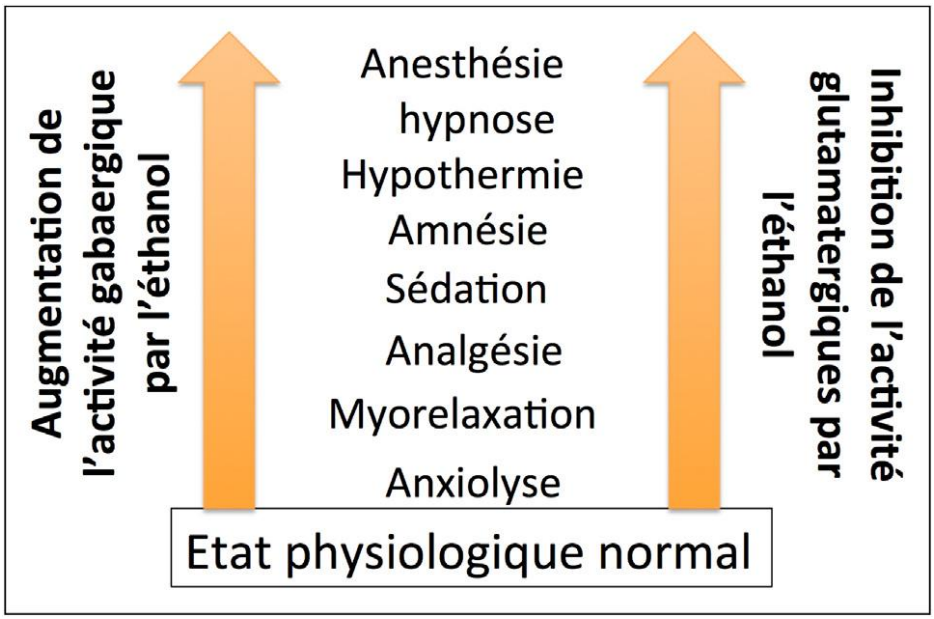


Figure 7. **Effets aigus de l'alcool liés à l'inhibition glutamatergique et l'activation gabaergique** [9].

Les intoxications éthyliques à répétition entrainent des dommages cognitifs et cérébraux surtout lorsqu'il s'agit de la période de l'adolescence. Le *binge drinking*, est un terme largement utilisé aussi bien par le grand public que par les scientifiques. Le *binge drinking* correspond à l'absorption rapide d'importantes quantités d'alcool, pour obtenir des sensations d'ivresse intense, suivie d'une phase plus ou moins longue d'abstinence. L'OMS le définit comme la consommation d'au moins quatre verres (40 g d'alcool) chez les femmes et au moins cinq verres (50 g) par occasion chez les hommes. L'Institut américain sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA), l'a défini en 2004 comme étant la consommation d'au moins six verres (60 g) chez les femmes et sept verres (70 g) chez les hommes en moins de 2 heures et avec une alcoolémie atteinte d'au moins 0,8 g/L. En France, il n'existe pas de définition précise et il est question d'alcoolisation ponctuelle importante (API) dans les enquêtes nationales qui sont réalisées avec les critères d'au moins six verres (60 g d'alcool) par occasion. Les définitions actuelles ne tiennent donc pas compte de la fréquence de consommation et de la durée de pratique de ce comportement. Elles ne sont pas non-plus en accord avec la réalité où les seuils proposés sont bien loin des consommations déclarées et il devient maintenant courant de multiplier ces seuils par trois ou quatre et de parler de *binge drinkers* extrêmes. Il faut noter également que les *binge drinkers* ne constituent pas un groupe homogène et nous avons démontré que des sous-groupes existent en ce qui concerne les

traits de personnalité et le sexe. Des chercheurs ont utilisé une définition bien plus comportementale du *binge drinking*. Ainsi Townshend & Duka (2002) ont proposé un score de binge qui se calcule principalement sur le critère de vitesse de consommation (nombre de verres par heure) et qui est complété par le nombre d'ivresses et le pourcentage de fois où l'on consomme jusqu'à l'ivresse durant les six derniers mois (un score > 24 permet de catégoriser les *binge drinkers*). D'autres chercheurs ont assorti cette définition avec le critère d'avoir été ivre une fois par semaine pendant les six derniers mois et d'avoir eu l'intention d'être ivre. Ce score permet d'étudier les déterminants individuels et environnementaux du *binge drinking* ainsi que ses conséquences sur le cerveau et son fonctionnement. Nous avons ainsi récemment montré en utilisant ce score dans des populations d'étudiants que les *binge drinkers* présentent des atteintes de la substance blanche qui sont corrélées aux atteintes cognitives mesurées dans une tâche de mémoire de travail spatiale. Les études en cours consistent à analyser les atteintes de la substance grise et d'analyser plus particulièrement la différence d'effet entre les deux sexes. En effet, il semblerait que les atteintes soient plus évidentes chez les filles comparativement aux garçons. Cette plus grande vulnérabilité des filles pourrait s'expliquer par le fait que la maturation cérébrale est plus rapide en moyenne d'un à deux ans chez celles-ci (pic de matière grise à 11 ans chez les filles versus 13 ans chez les garçons) ce qui augmenterait leur vulnérabilité à la neurotoxicité de l'alcool. La toxicité de l'alcool est déjà connue pour être particulièrement efficace pendant le développement et la maturation cérébrale. Le *binge drinking* serait très neurotoxique car il semble que les montées rapides de l'alcoolémie et surtout les retours à des niveaux nuls en alcool sont particulièrement délétères pour le cerveau à la manière de ce qui est observé pendant les sevrages chez les sujets alcoolodépendants. Cette neurotoxicité a été associée à des processus inflammatoires qui détruisent la substance blanche et la substance grise et ceci pendant la maturation à l'adolescence ce qui explique pourquoi des effets à long terme peuvent être attendus et expliquer ainsi des atteintes cognitives et psychopathologiques à l'âge adulte. Dans un modèle animal d'intoxications alcooliques répétées à l'adolescence, nous avons démontré une plus grande vulnérabilité à l'alcool à l'âge adulte qui pourrait être associée à un syndrome de déficit de récompense. Plus récemment, et pour répondre au questionnement des jeunes relativement à l'innocuité d'une « cuite de temps en temps » sur leurs performances scolaires, nous avons démontré que deux intoxications éthyliques à l'adolescence suffisent pour affecter durablement les phénomènes de plasticité synaptique

dans l'hippocampe, une région cérébrale jouant un rôle clé dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Nous avons démontré que la dépression à long terme dans l'hippocampe est anormalement absente 48 h après deux intoxications éthyliques à 9 h d'intervalle. Plusieurs travaux mettent en lumière un impact particulièrement nocif du *binge drinking* chez les jeunes et un risque de troubles persistants dans nos modèles animaux [9].

Les API sont plus fréquentes chez les jeunes âgés de 18 à 34 ans que chez les plus âgées. En France, après avoir augmenté entre 2005 et 2014, la part des personnes déclarant au moins une API dans l'année a diminué significativement entre 2014 et 2017 (de 38,5% à 35,2%). Ces résultats sont en partie concordants avec les évolutions de consommation d'alcool mesurées par l'enquête Escapad parmi les jeunes de 17 ans, qui montrent entre 2014 et 2017 une diminution de l'ensemble des indicateurs liés à la consommation d'alcool [1] .

I.4.3 – L'addiction à l'alcool

La neurobiologie des comportements addictifs s'est focalisée sur trois régions d'intérêt :

- Le noyau accumbens
- L'amygdale
- Le cortex préfrontal. (Figure 8) [10].

Les cibles cellulaires et moléculaires de l'alcool ainsi que les circuits cérébraux impliqués dans le développement de l'addiction sont maintenant bien connues (figure 9).

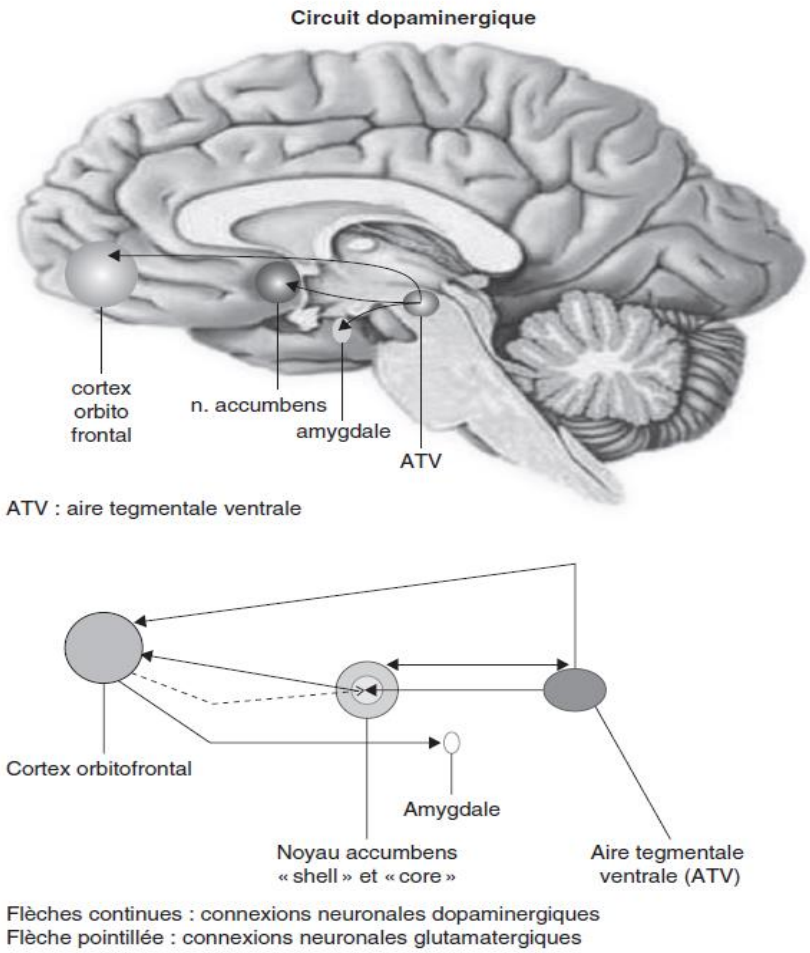


Figure 8. Neurobiologie des comportements addictifs.

Fonction	Structures cérébrales	Neurotransmetteurs
Récompense **Anhédonie**	ATV NAcc	Endorphine (μ)
Désinhibition **Impulsivité**	DLPFC ACC	Noradrénaline, 5-HT, GABA, Glu
Conditionnement **Craving**	NAcc (striatum ventral) Amygdale Thalamus Cortex préfrontal (OFC, ACC)	Dynorphine (κ) Dopamine CRH Glu
Biais attentionnel/ saillance	OFC VMPFC	Dopamine
Formation des habitudes	Putamen, Noyau Caudé (Striatum dorsal)	Dopamine
Sevrage	Locus coeruleus	Noradrénaline, CRH, Glu

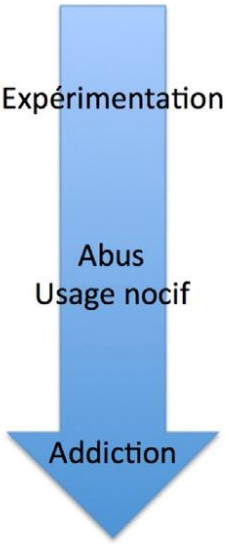


Figure 9. Différentes structures cérébrales et neurotransmetteurs impliqués dans les étapes du développement de l'addiction à l'alcool. ATV : aire tegmentale ventrale ; Nacc : noyau accubens ; DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral ; ACC : cortex cingulaire antérieur ; OFC : cortex orbito-frontal

a) Théories de l'addiction

La consommation aiguë d'alcool, comme celle des autres drogues, active le circuit cérébral de la récompense et produit ainsi une sensation de plaisir. À trop activer le circuit cérébral de la récompense après une consommation chronique, il s'adapte pour contrer cette activation par l'alcool et devient de moins en moins sensible à ses effets. À long terme, la perte de contrôle de la consommation, la consommation pour se soulager des effets néfastes du sevrage (renforcement négatif), la compulsion (prise en dépit des effets néfastes) et le *craving* (désir impérieux, urgent et irrépressible de consommer de l'alcool) qui est un facteur précipitant la rechute sont associés à d'autres circuits cérébraux. Ces circuits sont impliqués notamment dans les fonctions exécutives (contrôle inhibiteur, prise de décision, attribution de la plus-value), la mémoire (conditionnement, habitude), la récompense, le conditionnement, la motivation, l'humeur et l'intéroception (conscience des perturbations interne à l'organisme). Le chemin qui mène du plaisir à la dépendance, passe très certainement par des phénomènes liés à l'automatisme dans lequel le comportement initialement motivé par un objectif devient par la suite une habitude et un automatisme. L'automatisme ou le comportement lié à l'habitude n'est pas affecté lorsque la récompense (ici l'alcool) devient moins attractive ou si l'action n'est plus nécessaire à l'obtention de la récompense. La dépendance est aussi liée à une augmentation progressive de la motivation à consommer (tolérance inverse ou sensibilisation) et non du plaisir à consommer. Enfin la consommation chronique d'alcool entraîne de nombreuses adaptations dont on pense qu'elles expliquent pourquoi le sujet dépendant présente un affect négatif (dysphorie, anxiété, irritabilité). Les différents processus évoqués ci-dessus correspondent à plusieurs théories de l'addiction (figure 10). Ces théories ne s'excluent pas mutuellement, sont complémentaires et interviennent à différentes étapes du développement de l'addiction.

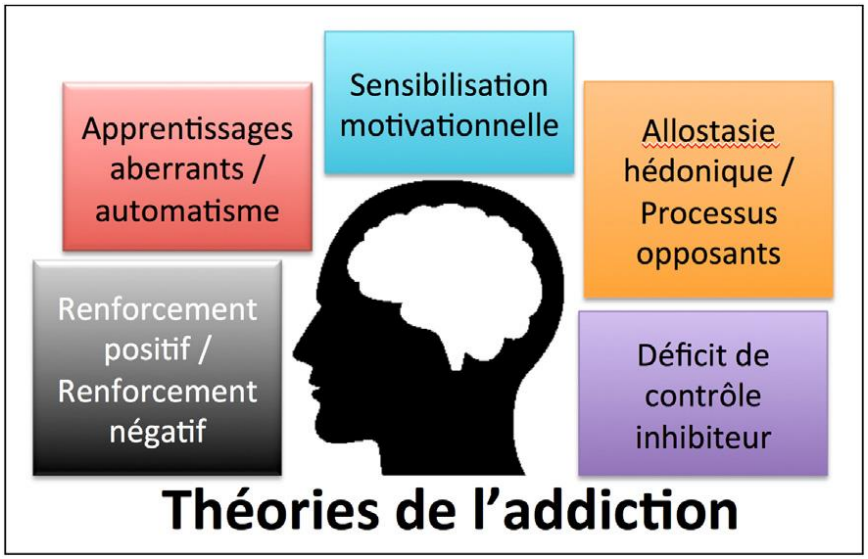


Figure 10. Les différentes théories de l'addiction

La théorie du *« renforcement positif-renforcement négatif »* explique pourquoi le comportement de consommation est maintenu : on reconsomme l'alcool qui procure du plaisir (positif) ou bien on reconsomme l'alcool pour se soulager des effets désagréables ressentis lors du sevrage (négatif). Dans le développement de l'addiction, le renforcement positif s'émousse et laisse place progressivement au renforcement négatif. La théorie des *« apprentissages aberrants ou de l'automatisme »* explique que la consommation devient réflexe et non motivée par un but et qu'il existe un apprentissage associatif qui augmente la valeur incitatrice de la drogue et des stimuli environnementaux associés. Si au départ on consomme pour des raisons sociales et de recherche des effets aigus de l'alcool (faisant intervenir le striatum ventral ou noyau accumbens), ensuite le comportement devient inflexible (et fait alors intervenir le striatum dorsal) (figure 11).

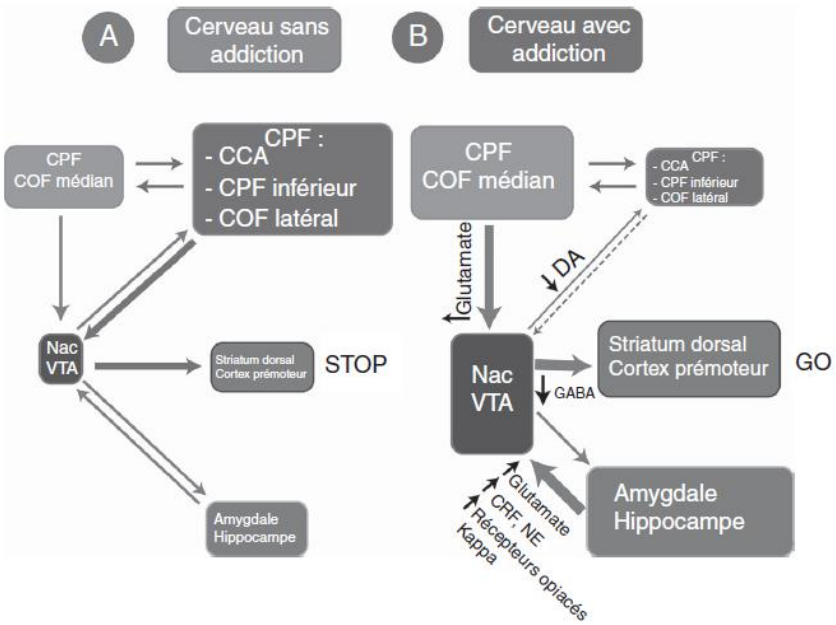


Figure 11. **Hypothèse de dysfonctionnement cérébral dans l'addiction. Nac : noyau accumbens ; VTA : aire tegmentale ; CPF : cortex préfrontal ; CAA : cortex cingulaire antérieur ; COF : cortex orbitofrontal ; DA : dopamine ; NE : noradrénaline ; CRF : corticotrophin releasing factor.**

La théorie de la *« sensibilisation motivationnelle »* stipule que ce n'est pas le fait d'aimer de plus en plus l'alcool qui se produit dans l'addiction mais plutôt le fait d'être de plus en plus motivé à consommer. On comprend mieux alors comment la consommation devient incontrôlable et compulsive. La théorie des *« processus opposants » ou de « l'allostasie hédonique »* explique que la stimulation chronique des neurones dopaminergiques associée à la sensation de plaisir entraîne des processus de neuro-adaptations qui viennent contrer cette stimulation. Ainsi, le système finit par être régulé à la baisse jusqu'à atteindre un nouvel état d'équilibre plus bas générant ainsi un mal être, une dysphorie, un état émotionnel négatif. D'autres systèmes de neurotransmission sont aussi modifiés et viennent participer à ce « côté obscur » de l'addiction à l'alcool. Enfin le *« déficit de contrôle inhibiteur »* vient expliquer comment les sujets perdent le contrôle sur la consommation avec l'hypoactivité des régions corticales frontales qui sont impliquées dans les fonctions exécutives, la planification et le jugement des conséquences de ses actes. Les *processus opposants* sont aussi bien mis en lumière par l'hyperexcitabilité du sevrage. En effet, l'activité cérébrale qui est à un certain niveau d'équilibre entre des excitations et des inhibitions est diminuée par une consommation aiguë d'alcool (qui est un dépresseur du système nerveux central via une inhibition glutamatergique et une activation gabaergique). Mais la

consommation chronique d'alcool entraîne des neuro-adaptations qui viennent contrer cet effet dépresseur pour revenir à un nouvel état d'équilibre (figure 12). Lorsque la consommation d'alcool s'arrête brutalement, les neuro-adaptations sont démasquées et c'est alors l'hyperexcitabilité du sevrage avec possiblement des crises convulsives et un delirium tremens. [9]

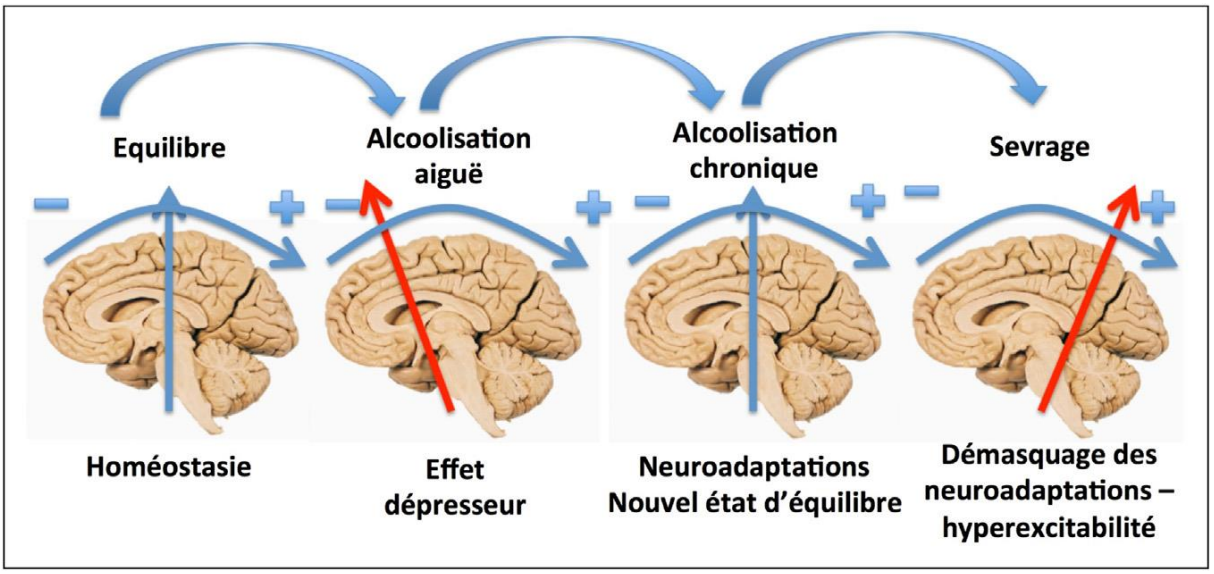


Figure 12. **Neuro-adaptations induites par la consommation chronique d'alcool et effet de démasquage lors du sevrage.**

b) Le circuit cérébral de la récompense

Les effets plaisants, dits encore récompensants de l'alcool, sont relayés par la libération de dopamine dans Nac par les terminaisons neuronales en provenance des neurones de l'ATV, le circuit mésolimbique. L'effet aigu de l'alcool, qui augmente de 25 à 50 % la concentration de dopamine extracellulaire, s'explique par différents mécanismes dont la diminution du tonus inhibiteur qu'exercent les neurones inhibiteurs gabaergiques sur les neurones dopaminergiques de l'ATV, la libération d'opioïdes endogènes et une action directe mais encore non identifiée sur les neurones dopaminergiques en augmentant leur fréquence de décharge (figure13). Des études d'imagerie cérébrale chez l'homme ont établi que les effets plaisants des drogues étaient bien corrélés à la quantité de dopamine libérée et que d'autre part le déficit en récepteur D2 de la dopamine pourrait jouer un rôle majeur dans la vulnérabilité à devenir alcoolodépendant.

La dopamine libérée sous-tend non seulement les effets plaisants mais intervient aussi dans des phénomènes beaucoup plus complexes d'attribution de la « plus-value » (« valeur incitatrice ») associée à l'alcool ainsi que dans la prédiction de l'erreur lorsque qu'un indice contextuel (neutre) qui a été apparié de manière répétée à la prise d'alcool n'est plus suivi par la délivrance d'alcool. L'activité des neurones dopaminergiques code donc l'incongruence de la récompense et de sa prédiction de manière bidirectionnelle selon l'équation : Réponse dopaminergique = récompense obtenue = récompense prédite. Ces caractéristiques font de la dopamine un substrat neurobiologique extrêmement attrayant pour coder l'apprentissage d'un signal de renforcement appris. Dans ce mécanisme, la plasticité guidée par la dopamine pousse l'animal à choisir l'action qui lui rapporte une récompense optimale. La dopamine est donc impliquée dans l'apprentissage et la sélection de l'action. Elle est fortement liée aux phases d'anticipation, de préparation et d'approche plutôt que dans la simple phase consommatrice. La libération de dopamine et l'activité des neurones dopaminergiques codent différentes dimensions de la récompense : le type, la quantité, le délai et l'effort à l'obtenir, le risque et la probabilité de l'obtenir, etc. La récompense c'est ce qui nous fait revenir pour en avoir toujours plus. Ainsi, un indice contextuel (*cue*) associé à la prise d'alcool, se voit attribuer (après une période de conditionnement) la valeur de la drogue elle-même et est capable une fois la dépendance installée de précipiter la rechute en provoquant un envahissement de l'esprit par le désir impérieux, urgent et irrépressible de consommer de l'alcool (*craving*). Il faut noter que la libération de dopamine induite par l'indice contextuel dans la partie dorsale du striatum (région qui semble jouer un rôle majeur dans les aspects liés aux habitudes et aux automatismes caractéristiques du comportement addictif et de la recherche compulsive d'alcool) pourrait même être supérieure à celle induite par la drogue elle-même. Cela expliquerait pourquoi l'environnement jouerait un rôle important et que ces indices associés avec le désir de consommer de l'alcool entraînent des réponses conditionnées en contrôlant la transmission dopaminergique et maintiennent une forte motivation à consommer cette drogue. Contrairement à l'augmentation de la neurotransmission dopaminergique qui est observée après la prise aiguë d'alcool, les études d'imagerie cérébrale ont montré chez les sujets dépendants, des niveaux supra-physiologiques de dopamine dans le Nac suivis d'une

diminution marquée de la fonction dopaminergique avec notamment une diminution des taux de récepteurs D_2 de la dopamine. Cette diminution de la transmission dopaminergique est à l'origine de la baisse généralisée de la sensibilité du système de la récompense aux effets des récompenses naturelles. Par contre, les effets de l'alcool ; et l'apprentissage conditionné entre ses effets et les stimuli neutres associés (indices contextuels) se renforcent.

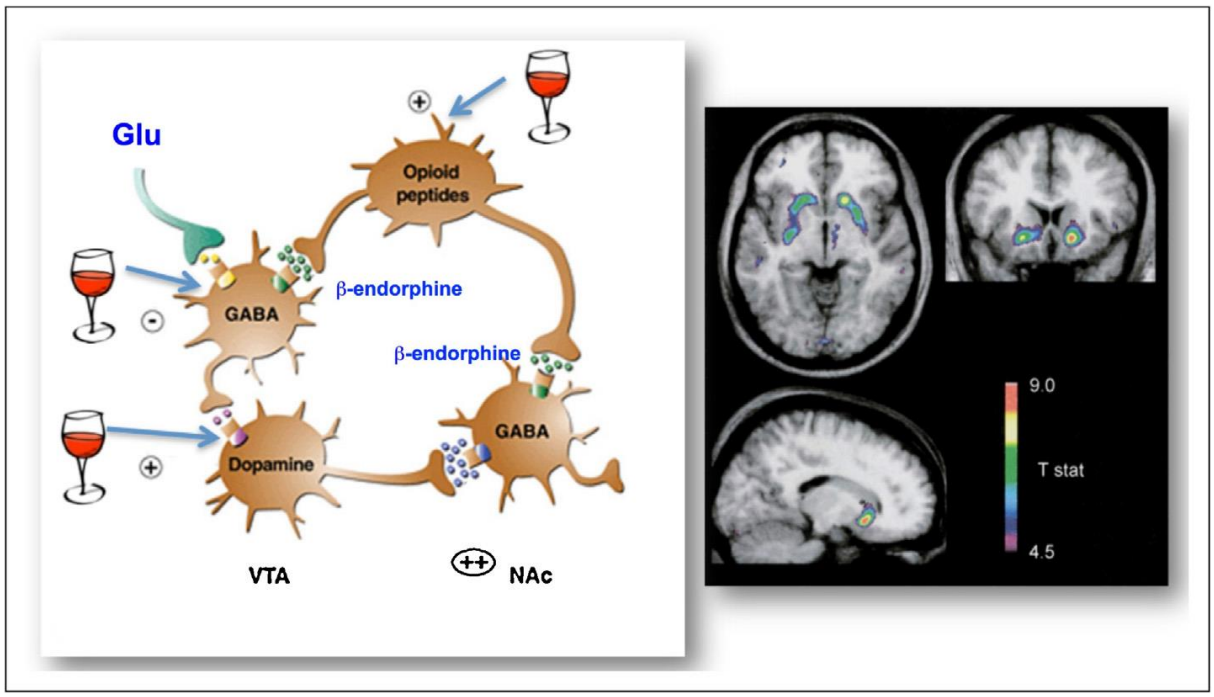


Figure 13. **Mécanismes par lesquels l'alcool augmente la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (NAc). L'alcool augmente directement l'activité des neurones dopaminergiques de la VTA (aire tegmentale ventrale) et indirectement via une levée de l'inhibition des neurones gabaergiques et la libération d'opioïdes endogènes. À droite, activation de l'activité du NAc après ingestion d'une boisson alcoolisée chez l'Homme.**

C) Les circuits cérébraux de l'addiction à l'alcool et effets chroniques

L'identification du circuit cérébral de la récompense date des années 50 lorsque Olds et Milner ont mis en évidence que les rats qui s'autostimulent électriquement dans certaines structures cérébrales (dont l'ATV) s'infligent un jeûne fatal, démontrant ainsi que l'activation de ces régions du cerveau surpasse celle induite par des récompenses ou comportements naturels (nourriture, copulation) nécessaire à la survie de l'espèce. Le circuit de la récompense est donc capable de prendre le contrôle du comportement. Ainsi, l'effet de l'alcool ne fait qu'usurper celui de récompenses naturelles pour

lesquelles notre cerveau est programmé dès le plus jeune âge et l'alcool a un effet plus intense et prolongé.

La consommation aiguë d'alcool diminue le seuil de récompense (récompense augmentée) alors que la consommation chronique augmente ce seuil (récompense diminuée et donc besoin de consommer plus d'alcool pour atteindre ce seuil). Cette libération de dopamine dans le NAc joue un rôle majeur dans le développement de l'addiction. Au départ elle joue un rôle dans le renforcement positif puis l'effondrement de la transmission dopaminergique dans le NAc pousse à consommer pour la restaurer et diminuer ainsi l'état émotionnel négatif associé à cet effondrement. Mais le NAc constitue en fait un véritable « carrefour » vers lequel convergent différentes voies de transmission en provenance des structures cérébrales variées. Il est donc situé à un endroit stratégique et reçoit des informations limbiques importantes en provenance de l'amygdale, du cortex frontal et de l'hippocampe qui sont converties en action motivée au travers de sa connectivité avec le système moteur extrapyramidal. A côté du circuit mésolimbique (ATV et NAc), d'autres voies dopaminergiques (mésostriatale : neurones dopaminergiques de la substance noire projetant dans le striatum dorsal et mésocorticale : neurones dopaminergiques de la substance noire projetant dans le cortex frontal) contribuent aussi aux effets récompensants de l'alcool et à l'addiction. Dans les premières étapes du développement de l'addiction, les consommations associées au plaisir voire à l'intoxication excessive et *binge drinking* activent le circuit de la récompense (NAc, ATV et pallidum ventral) et donc de la sortie motrice (striatum dorsal et cortex moteur). Ce circuit de la récompense est toujours sous le contrôle inhibiteur cortical du circuit impliqué dans le contrôle exécutif (cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl), cortex cingulaire antérieur (CCA), cortex frontal inférieur et le cortex orbitofrontal latéral [COF]). La perte de contrôle de la consommation, un des critères importants de l'addiction à l'alcool, se caractérise par un déséquilibre qui favorise la suractivation des circuits de la récompense, de la motivation et de la mémoire/conditionnement (amygdale, COF médian pour l'attribution de la plus-value et le striatum dorsal pour les habitudes/automatismes) qui entraîne une exagération de la valeur attendue de la drogue.

d) Addiction à l'alcool et neuroplasticité

Les modifications persistantes du comportement, induites par des indices environnementaux ou par la consommation chronique d'alcool, sont très certainement relayées par des changements durables de la transmission synaptique et de l'excitabilité neuronale. Ces changements durables de la transmission synaptique, encore appelés plasticité synaptique à long terme, sont généralement définis comme une modification (augmentation/diminution ou potentialisation/dépression de l'activité) de l'efficacité de transmission au niveau d'une synapse particulière. Ces phénomènes de plasticité sont à l'heure actuelle le meilleur substratum neurobiologique des mécanismes de l'apprentissage et de la mémorisation. De manière intéressante, les systèmes gabaergiques et glutamatergiques qui sont des cibles privilégiées de l'alcool sont aussi des acteurs essentiels des phénomènes de plasticité synaptique. L'exposition aiguë et chronique à l'alcool perturbe, respectivement, le fonctionnement de ces systèmes et l'expression des différents types de récepteurs du GABA et du glutamate. Relier les effets chroniques de l'alcool à des perturbations des mécanismes cellulaires et moléculaires à la base des processus de mémorisation conduit à la notion que l'alcool et les drogues en général sont à l'origine d'une « mémoire pathologique ». Cette mémoire pathologique explique, au moins en partie, comment l'alcool laisse des traces cérébrales qui font que le sujet alcoolodépendant peut rechuter même après une très longue période d'abstinence lors d'une re-consommation, même faible, d'alcool ou l'exposition à un indice contextuel qui avait été associé avec les prises régulières d'alcool. Des études précliniques très récentes ont démontré que la transition d'une consommation contrôlée de cocaïne vers l'addiction est liée à la perte de capacité des neurones du NAc à recouvrer le phénomène de dépression à long terme de la transmission synaptique.

I.5 – Repérage et diagnostic du trouble de l'usage de l'alcool

Tous les soignants devraient être capables de quantifier la consommation d'alcool de leurs patients. A partir de ce calcul, les soignants peuvent aller plus loin, notamment chez ceux qui dépassent les nouveaux repères de consommation d'alcool. Certains symptômes peuvent

mettre la ≪ puce à l'oreille ≫ : fatigue inexpliquée, tendance dépressive, troubles du sommeil, hypertension artérielle (HTA) résistant aux traitements, douleurs gastriques, maladie de Dupuytren, troubles de la mémoire, difficultés érectiles, etc. On pourra s'aider d'un questionnaire standardisé tel que l'AUDIT (*alcohol use disorders test*) en dix questions (sensible et spécifique). Ce questionnaire a été développé par l'OMS et ce dernier explore la consommation des 12 derniers mois de la vie du patient. Il a l'avantage de pouvoir faire la différence entre les consommateurs excessifs et les alcoolodépendants. Il prend 2 à 3 minutes et peut être rempli par le patient seul ou avec l'aide d'un soignant. Il y a aussi le questionnaire FACE (formule pour apprécier la consommation par entretien) développé en France, qui aborde en plus de l'AUDIT quelques éléments simples de retentissement de la consommation. L'AUDIT s'est révélé plus sensible et aussi spécifique que le questionnaire CAGE (DETA pour l'acronyme français). Pour mémoire, le CAGE (*Cut off, Annoyed, Guilty, Eye-opener*) / DETA (diminuer, entourage, trop et alcool) se compose de quatre questions, il explore davantage le retentissement de la consommation, sur la vie entière du patient. Deux réponses positives évoquent fortement un problème d'alcool et probablement une alcoolodépendance :

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool ?
- Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?
- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
- Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

Enfin, chez les patients avec une consommation élevée, on pourra s'aider de tests biologiques. Deux marqueurs sont dignes d'intérêt en pratique courante : la YGT (*gamma-glutamyl-transférase*) et la CDT (*carbohydrate deficient transferine*). La YGT est une enzyme membranaire qui est très présente dans le parenchyme hépatique. Elle augmente en cas de consommation excessive et diminue en cas d'arrêt ou de réduction. La YGT est peu sensible (60 %) et peu spécifique (65 %). La CDT est une transferrine pauvre en carbohydrate. Comme la YGT, elle augmente en cas de consommation d'alcool de plus de 60 g pendant 8 jours ou plus et revient à la normale en cas d'arrêt ou de réduction. Elle est peu sensible (65 %) et très spécifique (85 à 95 %). Ces deux enzymes sont également très utiles pour le suivi des patients en sevrage. [6].

I.6 – Traitements pharmacologiques actuels du trouble de l'usage de l'alcool

À ce jour, 3 médicaments bénéficient d'une AMM dans le maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant (acamprosate, naltrexone et disulfirame) et deux médicaments dans la réduction de consommation (baclofène et nalméfène).

I.6.1 – Acamprosate

Il agit sur l'activité GABAergique. Il antagonise l'action des acides aminés excitateurs (glutamate), corrige l'hyperexcitabilité neuronale et régule activité dopaminergique mésolimbique (circuit de la récompense). Il réduite le risque de consommer de l'alcool (RR 0,86) et augmente la durée cumulée d'abstinence. Son seul effet indésirable plus fréquent que le placebo est l'existence d'une diarrhée (et des flatulences sont souvent rapportées). Il est indiqué pour toute forme d'alcoolodépendance, à commencer dès l'arrêt de l'alcool, il est contre-indiqué en cas d'allaitement et d'insuffisance rénale. Il est recommandé de le prescrire à la dose de 6 comprimés par jour pendant une durée d'un an.

I.6.2 – Naltrexone

C'est un antagoniste des récepteurs opiacés mu et qui favoriserait la régulation de l'activité dopaminergique mésolimbique. Il réduit le risque de consommation massive d'alcool et le nombre de jours d'alcoolisation d'environ 4 %. Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées et/ou des vomissements, des céphalées, une sédation ou à l'inverse une insomnie, de l'anxiété, de la nervosité, des crampes et des douleurs abdominales, articulaires et musculaires. Parfois une augmentation des taux sériques des transaminases peut justifier l'arrêt. Il est indiqué dans toute forme d'alcoolodépendance pour prévenir la rechute, sauf chez les sujets présentant une addiction comorbide aux opiacés. Il aurait également un effet de prévention des épisodes de binge drinking. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'une dépendance aux opiacés et d'un traitement par substitution opiacée. Notons par ailleurs qu'il a été démontré que la réponse à la naltrexone (tant chez l'animal que chez l'homme) puissent être fonction d'un polymorphisme génétique du récepteur aux opioïdes de type μ. En attendant, en l'absence d'analyse pharmacogénétique de routine la

naltrexone est prescrite à la dose de 50 mg/j pendant trois mois avec une assez bonne tolérance . . . mais il n'est pas rare de poursuivre au-delà hors AMM jusqu'à un an parfois.

I.6.3 – Disulfirame

Ce n'est pas un addictolytique, mais une molécule antabuse, utilisée depuis les années 1950, et qui inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase (enzyme transformant l'acétaldéhyde en acétate). L'augmentation du taux d'acétaldéhyde chez un malade consommant de l'alcool et du disulfirame provoque une réaction antabuse, se traduisant par de nombreux signes fonctionnels : flushes, nausées, vomissements, céphalée, vertiges, hypotension artérielle, tachycardie, palpitations. Le mode d'action de ce traitement est fondé sur la dissuasion de la reprise de consommation en raison de la menace d'une réaction aversive. Néanmoins, il semblerait également que le disulfirame possède des propriétés pharmacologiques propres à moduler le *craving.* Du fait de son profil de tolérance, le disulfirame doit être prescrit en deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone. En effet, il existe des contre-indications (hépatiques, rénales, cardiovasculaires, neurologiques, grossesse) et des interactions médicamenteuses (certains anti-infectieux, AVK) peu anodines. La dangerosité potentielle de son effet antabuse impose une information thérapeutique bien comprise de la part du patient.

On débutera le traitement à minimum 24 heures de la dernière consommation d'alcool par classiquement un demi-comprimé en une prise. Il est pertinent, du fait des risques neuropathiques périphériques et hépatotoxiques, de conseiller au patient d'avoir recours à un service d'urgence en cas de consommation d'alcool concomitante au disulfirame. [11], [12].

I.6.4 – Baclofène

Agoniste des récepteurs GABA-B, le baclofène freine la libération de dopamine et diminue donc le renforcement et par ses propriétés inhibitrices de l'excitation neuronale présente une action anxiolytique. Le baclofène serait donc efficace à la fois sur le *craving* de récompense et sur le *craving* de soulagement. Il s’agit d’un myorelaxant initialement indiqué dans le traitement de la spasticité musculaire [12].

En France, la prescription de baclofène était encadrée par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis 2014. Cette RTU avait été accordée à deux spécialités Liorésal® 10mg

et Baclofène® Zentiva 10mg en raison d'une utilisation hors AMM croissante et d'un rapport bénéfice risque « présumé favorable » sur la dépendance et l'appétence à l'alcool. Ces derniers étaient proposés dans le cadre de cette RTU comme traitement du maintien de l'abstinence et de la gestion contrôlée en association à un suivi psychosocial décidé par le médecin. La société française d'alcoologie (SFA) recommande une phase de titration en fractionnant en 3 prises par jour avec pour objectif de chercher la plus faible dose permettant à la fois une réponse clinique et une tolérance optimale. La posologie initiale était de 15 mg/j, suivie d'une augmentation de posologie de 5 mg tous les deux jours entre 15 à 30 mg/j puis à partir de 30 mg/j, augmenter de 10mg tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet thérapeutique. À partir de la dose de 120 mg/j, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance. La RTU a par la suite été révisée en juillet 2017 à la suite des résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique conduite conjointement par la CNATS, l'INSERM et l'ANSM montrant que l'utilisation de doses élevées de baclofène chez les patients souffrant du trouble de l'usage de l'alcool augmentait le nombre d'hospitalisation et de décès. Cette révision a donc consisté à limiter la dose maximale de baclofène à 80 mg/jour.

En octobre 2018 la spécialité Bacloclur® du laboratoire Ethypharm obtient une AMM dans le traitement des patients alcoolodépendants à la dose maximale de 80mg/jour. Bacloclur a commencé à être commercialisé le 15 juin 2020 mettant fin à la RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance. Cette commercialisation fut de courte durée, une suspension d'AMM ayant été ordonnée 3 jours plus tard mais le 25 novembre 2020 le Conseil d'état décide d'annuler cette suspension et le laboratoire Ethypharm a indiqué une remise à disposition de Bacloclur® à partir de mi-décembre 2020. La RTU du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance a définitivement pris fin le 15 Février 2021 laissant place au Bacloclur®. Le laboratoire Zentiva aurait également obtenu le 27 Février 2020 pour son produit BACLOFENE ZENTIVA® une AMM dans la prise en charge de l'alcoolodépendance [13].

I.6.5 – Nalméfène

Avec un profil pharmacologique très proche de la naltrexone, le nalméfène est également un antagoniste des récepteurs opiacés (mu et delta), mais aussi un agoniste partiel des récepteurs kappa. Cette propriété spécifique au niveau des récepteurs opiacés kappa permettrait, en plus d'une réduction du *craving* et de la perte de contrôle (renforcement

positif), une diminution des phénomènes de renforcement négatif. Il a une durée d'action plus longue et une moindre hépatotoxicité que la naltrexone. Cliniquement, certains patients rapportent aussi une action antabuse du médicament à type de sensation de dégoût. Bien qu'en France, le nalméfène n'est l'indication que pour la réduction de consommation, sa prescription hors AMM dans l'indication du maintien de l'abstinence pourrait sembler pertinente au prescripteur. Le nalméfène est le seul médicament en France ayant l'AMM dans la réduction de consommation en première intention. Ses contre-indications sont les affections hépatiques sévères et la prise concomitante d'opiacés. Ses effets secondaires sont transitoires et le plus souvent spontanément résolutifs en quelques jours malgré la poursuite du traitement. Ils se rapprochent des symptômes aspécifiques du sevrage aux opiacés (troubles digestifs, anxiété et insomnie, céphalées, arthralgie et myalgie…).

Partie II – Substances psychédéliques et utilisations thérapeutiques

II.1 – Histoires des psychédéliques

Les médicaments psychédéliques ont une longue et vibrante histoire dans la civilisation humaine ; ils ont été utilisés sur tous les continents par des cultures aussi bien avancées que pré-alphabétisées pendant des siècles, voire des millénaires, à des fins rituelles, récréatives et curatives. Les scientifiques ont étudié les effets psychoactifs du cactus peyotl à la fin du 19e et au début du 20e siècle, isolant son composant psychoactif, la mescaline. L'histoire moderne des psychédéliques, cependant, a commencé en 1943 lorsque le chimiste renommé Albert Hoffman de Sandoz, maintenant une division de Novartis, a accidentellement découvert l'acide lysergique diéthylamide (LSD) en testant des alcaloïdes du champignon de l'ergot de seigle. Fait intéressant, le même chimiste a également isolé la psilocybine, une autre drogue psychédélique, en 1958. Sandoz a commercialisé le LSD et la psilocybine sous les noms commerciaux de Delysid® et Indocybin®, respectivement, et les a largement distribués à des experts dans les domaines de la neurologie et de la psychiatrie pour la recherche fondamentale et thérapeutique. Cela a conduit pendant un quart de siècle à des recherches sur les psychédéliques, à une époque de progrès rapide en psychopharmacologie, où des médicaments tels que la chlorpromazine et l'imipramine ont été découverts et fabriqués pour la première fois.

Les premières recherches psychédéliques ont exploré deux paradigmes de traitement : le modèle psycholytique et le modèle psychédélique. Le modèle psycholytique se concentre sur l'administration de faibles doses de psychédéliques au cours de plusieurs séances par exemple sur des troubles de la personnalité, l'anxiété et des troubles de somatisation. Le modèle psychédélique, d'autre part, utilise des doses plus élevées de drogues psychédéliques administrées en une ou quelques séances pour induire une expérience « mystique » ou « psychédélique ». Le but de cette méthode est d'évoquer des changements durables dans les schémas habituels de pensées et de comportements. Ce modèle, qui n'a pas d'équivalent dans la pratique psychiatrique moderne, a été étudié principalement chez des patients souffrant

de troubles liés à l'usage de substances. La thérapie a rapidement tourné au vinaigre car la fabrication et la distribution illicites ont conduit à leur utilisation généralisée sur le marché noir dans des environnements incontrôlés, souvent par des personnes souffrant de troubles psychiatriques importants. Les rapports de « bad trips », caractérisés par des hallucinations, une anxiété accablante au point de panique, d'agressivité et de dépression accompagnée d'idées suicidaires, ont soulevé de sérieuses préoccupations quant à la sécurité de ces substances. Les cas d'homicide peu fréquents mais souvent très médiatisés après des « expériences de LSD » ont encore irrité le public.

Contrairement aux essais cliniques menés dans les années 1960 qui étaient souvent incontrôlés et sans insu avec des méthodes incohérentes, les études psychédéliques contemporaines sont soigneusement conçues et soumises à un processus d'approbation strict par les comités d'examen institutionnels. Les recherches antérieures n'ont pas démontré que les agonistes 5-HT_{2A}, qui comprennent les drogues psychédéliques classiques telles que le LSD, la psilocybine et la mescaline, induisent de manière fiable des comportements de tolérance, de sevrage et de recherche compulsive de drogue comme les substances addictives connues telles que la cocaïne, l'héroïne ou l'alcool. En fait, certains de ces médicaments peuvent avoir des propriétés anti-addictives, comme nous le verrons plus tard. Enfin, bien que l'administration de médicaments psychédéliques pose certains risques, ces risques peuvent être efficacement contrôlés avec une surveillance médicale étroite. En tant que telles, les promoteurs soutiennent que ces substances justifient une plus grande marge d'étude scientifique étant donné leurs potentielles promesses [14], [15].

II.2 – Définition et classification des psychédéliques

II.1.1 – Définition des psychédéliques

Le terme psychédélique signifie « révélateur d'âme » ou « qui rend l'âme visible, manifeste ». Le terme a été inventé en 1956 par le psychiatre Humphrey Osmond dans un échange avec Aldous Huxley qui voulut explorer les portes de la perception. En découle le terme plus général « psychédélisme » emprunté par la culture, le cinéma, la musique, ou même la peinture, symbolisant un art conceptuel commun, qui cherche à développer, à ouvrir les perceptions, permettant des réflexions sur l'esprit humain. Puis arrive le terme des substances

psychédéliques, ou des psychotropes psychédéliques. Aldous Huxley les voyait comme « des outils d'exploration du cerveau humain ». Les psychédéliques font partie des hallucinogènes, tout comme les hallucinogènes dissociatifs et les hallucinogènes délirants. « Un hallucinogène est une substance chimique psychotrope qui induit des hallucinations, des altérations des perceptions, de la cohérence de la pensée et de la régularité de l'humeur, mais sans causer de confusion mentale persistante ou de troubles de la mémoire aux doses usuelles. Cet état est aussi appelé état modifié de conscience ». Les hallucinogènes psychédéliques ont pour mécanisme commun d'agir principalement sur le système sérotoninergique. Les plus courants sont le LSD, les psilocybes et la mescaline [16] .

II.1.2 – Classification clinique des psychédéliques

Les hallucinogènes sont des psychotropes qui ont en commun d'être désignés comme « des perturbateurs du système nerveux central ». Les hallucinogènes sont répartis en 3 classes :

- **Les hallucinogènes délirants** : Ils induisent un état de délire, caractérisé par une extrême confusion et une incapacité à contrôler ses actes. Ils sont appelés délirants parce que leurs effets sont similaires aux expériences de personnes souffrant de fièvres délirantes. Le sujet est très distrait et est incapable de distinguer la réalité. Ils provoquent une dissociation très forte de la conscience mais sans être immobilisé. Ces anticholinergiques sont toxiques, provoquent des risques de décès par surdosage, et comprennent également un certain nombre d'effets secondaires comme une déshydratation, une mydriase et des troubles du rythme cardiaque.

- **Les hallucinogènes dissociatifs** : Ils produisent une analgésie, une amnésie et une catalepsie aux doses anesthésiques. Aux doses sub-anesthésiques, ils produisent un sentiment de détachement de l'environnement, et une dissociation du corps et de l'esprit. L'âme se sépare du corps, et l'individu a l'impression qu'elle flotte au-dessus de son corps physique. Les symptômes dissociatifs comprennent la perturbation de la mémoire, de l'identité, de l'estimation des distances, et de la perception. D'autres expériences de dissociation comprennent une dépersonnalisation, un sentiment de détachement de son corps, une incapacité à se reconnaître soi-même dans le miroir

tout en conservant la conscience que l'image dans le miroir est la nôtre. Les descriptions communes des expériences de dépersonnalisation peuvent se traduire par : se regarder à partir d'une certaine distance (similaire à regarder un film) ; une partie de soi est en action tandis que l'autre partie est en observation.

- **Les hallucinogènes psychédéliques** : Une substance psychédélique est une substance psychoactive qui provoque des altérations de la cognition et de la perception. L'effet psychédélique est caractéristique de cette classe. Les hallucinogènes psychédéliques agissent généralement comme agonistes des récepteurs de la sérotonine. Ils comprennent entre autres, les phényléthylamines et les tryptamines. Mais des psychotropes comme la kétamine et l'ibogaïne faisant partie de la classe des hallucinogènes dissociatifs font aussi partie des psychédéliques puisque l'on retrouve chez eux cet « effet psychédélique » propre à cette classe [16].

II.1.3 – Classification pharmacologique des psychédéliques

La classification actuellement acceptée des psychédéliques comprend les psychédéliques classiques et les psychédéliques atypiques (non classiques). Les psychédéliques classiques sont :

- **Les phényléthylamines** : ce sont des alcaloïdes monoaminés. Dans le système nerveux central (SNC), les phényléthylamines jouent un rôle de neuromédiateurs. Dans cette classe font parties des produits psychoactifs de synthèse telles que la mescaline, la MDMA (structure proche de l'amphétamine et de la méthamphétamine).
- **Les tryptamines** : ce sont des alcaloïdes de type monoamine dérivés de plantes (*Psychotria viridis*), de champignons (*Psilocybes*) et d'animaux (*crapaud du Colorado*), ou ils peuvent être synthétisés chimiquement. Cette famille peut être subdivisée en 3 groupes : les indolalkylamines simples (exemple Psilocybine, diméthyltryptamine (DMT)), les indolalkylamines complexes (exemple de l'ibogaïne) et les dérivés ergolines (exemple de l'acide lysergique diéthylamide (LSD)) [17].

II.3 – Utilisations thérapeutiques des psychédéliques

II.3.1 – LSD

Le LSD a été synthétisé pour la première fois en 1938 à partir de l'ergotamine, un produit chimique du champignon ergot de seigle. Les effets psychologiques du LSD durent généralement entre 6 et 12 heures et peuvent varier. Pharmacologiquement, le LSD est un hallucinogène sérotoninergique classique, avec ses effets psychédéliques attribués à son agonisme des récepteurs 5HT-2A.

À partir des années 40 et jusqu'aux années 60, il y a eu une augmentation du nombre d'études sur les potentielles utilisations du LSD chez des volontaires sains ainsi que dans le traitement des troubles psychiatriques. On pensait initialement que les résultats psychologiques observés imitaient la schizophrénie, suggérant le LSD comme modèle potentiel de psychose. Des études récentes ont montré que les symptômes psychotiques associés au LSD sont plus probables chez les volontaires sains présentant des traits schizoïdes et paranoïde et chez les personnes ayant des antécédents familiaux de schizophrénie. Une vaste étude épidémiologique de 130 000 adultes aux États-Unis n'a pas trouvé de lien entre l'utilisation psychédélique (y compris le LSD et la psilocybine) et les problèmes de santé mentale ou les comportements suicidaires.

Des études ont noté des changements de comportement induits par le LSD chez les personnes souffrant de troubles liés à l'usage de substances, et le LSD a été reconnu comme un traitement potentiel des troubles liés à la consommation d'alcool. Plusieurs groupes de recherche ont décrit le potentiel du LSD pour l'atténuation des symptômes chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur et des douleurs associées aux soins de fin de vie. Bien que les essais préliminaires sur le LSD aient produit des résultats généralement positifs, la recherche clinique sur l'utilisation thérapeutique du LSD a été interrompue en 1968, lorsque la possession de LSD est devenue un délit et la vente un crime. Le LSD est actuellement classé comme drogue de l'annexe I en vertu de la Loi sur les substances contrôlées. Récemment, il y a eu quelques petites études en dehors des États-Unis sur le LSD pour le traitement des troubles de l'humeur, de l'anxiété chez les malades en phase terminale et des migraines. Des chercheurs suisses et allemands, Gasser et al, ont mené un essai randomisé pour examiner l'innocuité et l'efficacité de la psychothérapie assistée par le LSD chez les patients souffrant d'anxiété associée à un trouble médical (N = 12), y compris la maladie de Parkinson, la maladie

cœliaque, et la spondylarthrite ankylosante. A deux mois de suivi, l'anxiété moyenne n'a pas changé de manière significative dans le groupe LSD à forte dose par rapport au groupe placebo, mais l'état d'anxiété moyen a été significativement diminué dans le groupe LSD à forte dose par rapport au groupe à faible dose (placebo). Les chercheurs suisses Schmid et Liechtenstein et al ont rendu compte des suivis à court et à long terme après que des volontaires sains (N = 16) aient reçu une dose modérée unique de LSD dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo avec deux sessions expérimentales. Cette étude a suggéré des effets positifs du LSD sur les attitudes, l'humeur et le comportement, qui peuvent avoir des implications pour le traitement des troubles psychiatriques.

Dans une étude conduite par les chercheurs en neuroimagerie Mueller et al, (N=20) les enquêteurs ont interprété les résultats en indiquant que le LSD peut modifier les orientations vers des stimuli négatifs, lesquels jouent un rôle dans la dépression et les troubles anxieux. Ils ont également suggéré que le LSD pourrait être utile pour réduire les émotions négatives, atténuer les déficits cognitifs sociaux et faciliter l'alliance thérapeutique. Si la recherche clinique actuelle sur le LSD est limitée, plusieurs nouvelles investigations cliniques se profilent à l'horizon en Suisse. Ces études examineront le LSD en tant que traitement pour les patients souffrant d'anxiété avec ou sans maladie mortelle (identifiant ClinicalTrials.gov 03153579), la psychothérapie assistée par le LSD pour les patients souffrant d'anxiété liée à la maladie (identifiant ClinicalTrials.gov 00920387) et les états de conscience modifiés induits par le LSD [18]. Les résultats de 6 essais randomisés ont été recensés pour l'évaluation de l'efficacité du LSD comme traitement de l'alcoolisme (536 participants au total). Dans toutes les études, 59% des participants actifs au traitement ont montré une amélioration fiable lors du premier suivi (1 à 2 mois) contre 38% des témoins, et ces différences étaient toujours valables à 6 mois. L'effet était homogène dans les 6 études. Alors que la plupart des recherches se sont concentrées sur l'alcool, une étude sur des patients dépendants aux opioïdes traités avec du LSD a démontré un certain degré d'efficacité. Fait important, la première étude sur les effets aigus du LSD sur les mécanismes cérébraux chez des volontaires sains a été récemment publiée, ce qui pourrait annoncer une nouvelle ère d'utilisation médicale du médicament [19].

Bien que l'alcoolisme ait été le principal objectif du traitement de la dépendance à l'aide du LSD, au moins deux études ont été menées en utilisant le LSD comme composante du

traitement des dépendances aux opiacés. Ludwig et Levine ont mené une étude à l'hôpital du service de santé publique des États-Unis à Lexington, Kentucky, dans laquelle 70 « toxicomanes post-narcotiques » ont été assignés au hasard à l'un des 5 traitements. Tous les groupes ont montré une amélioration significative de cette mesure à 2 mois de suivi. Le comportement de consommation de drogues après la sortie de l'hôpital n'a pas été étudié. La dose de LSD utilisée dans cette étude (140µg pour une personne de 70 kg) était considérablement inférieure aux doses utilisées dans les essais contrôlés sur l'alcool [20] .

II.3.2 – Ayahuasca

L'Ayahuasca est une décoction préparée grâce à l'association de deux plantes originaires du bassin amazonien. Ingéré par voie orale, le mélange est connu pour induire des effets par l'action des alcaloïdes de la b-carboline et de la N, N-diméthyltryptamine (DMT). La préparation fonctionne en synergie, en ce que les alcaloïdes de la b-carboline inhibent la monoamine oxydase A (MAO-A), empêchant la dégradation périphérique de la DMT, un transporteur de la sérotonine et un inhibiteur du transporteur de la noradrénaline. On pense que l'environnement dans lequel la substance est ingérée, les attentes de l'utilisateur et les interactions pharmacodynamiques des composants de la décoction influencent les résultats associés à l'ingestion d'ayahuasca.

Des études cliniques sur l'ayahuasca ont débuté ces dernières années. Les chercheurs brésiliens Osório et al., ont mené un petit essai clinique ouvert (N = 6) évaluant l'efficacité de l'ayahuasca chez des patients souffrant de dépression qui n'avaient pas répondu à au moins un essai de médicament antidépresseur. Tous les patients répondaient aux critères de trouble dépressif majeur basés sur les résultats du DSM-4 et ont été admis dans une unité psychiatrique pendant 2 semaines pour un sevrage médicamenteux avant l'administration d'ayahuasca. Tous les participants ont été libérés de l'unité psychiatrique 24 heures après l'administration d'ayahuasca. Le score moyen HAM-D a été réduit de 62% un jour après l'administration du médicament, avec une réduction encore plus prononcée de 72% 7 jours après l'administration du médicament. Le score MADRS moyen a été réduit de 82% à 7 jours, avec un effet prolongé à 21 jours. Les chercheurs ont noté que les effets antidépresseurs les plus significatifs ont été observés pour la tristesse exprimée, la pensée pessimiste, les idées

suicidaires et les difficultés de concentration. Compte tenu du signal thérapeutique positif de leur étude pilote, la même équipe de recherche a mené une étude similaire avec un échantillon plus large (N = 17). Le score HAM-D moyen de base pour ce groupe était de 19,4 et le score MADRS moyen de base était de 25,6. Les symptômes, mesurés par les deux échelles, ont considérablement diminué de manière aiguë, à partir de 80 minutes après l'administration du médicament. A 21 jours de suivi, le score HAM-D moyen était de 7,56, ce qui représente une variation moyenne statistiquement significative. Les résultats positifs de l'étude précédente ont été reproduits, mais comme aucune des deux études n'était randomisée, en double aveugle ou contrôlée par placebo, les résultats doivent être considérés comme préliminaires. Bien que des vomissements se soient produits chez environ la moitié des participants, ces derniers ont généralement décrit la séance d'ayahuasca comme une expérience agréable et aucun événement indésirable grave n'a été observé dans les deux études.

II.3.3 – MDMA

Le MDMA (méthylène-dioxy-métamphétamine), communément appelé « ecstasy » a été synthétisé pour la première fois en 1912 par le laboratoire pharmaceutique Merck comme précurseur d'un composé hémostatique. Il s'agit d'un dérivé de métamphétamine, qui contrairement à ce dernier exerce son effet sur le transporteur de la sérotonine.

Les lignes directrices actuelles pour le syndrome du stress post-traumatique (SSPT) suggèrent la psychothérapie comme traitement de première intention par rapport aux monothérapies pharmacologiques, à savoir les ISRS sertraline et paroxétine, les deux seuls médicaments approuvés par la Federal Drug Administration (FDA) pour le syndrome du stress post-traumatique. Alors que la psychothérapie est un traitement efficace pour le SSPT, des études indiquent qu'environ 25 à 50% des participants qui se sont inscrits à des essais cliniques sont restés réfractaires. Cela a souligné la nécessité de poursuivre les recherches sur des options plus efficaces pour ces maladies chroniques et débilitantes.

La première étude pilote moderne de psychothérapie assistée par la MDMA a été menée en Espagne en 2008, celle-ci se termina prématurément pour des raisons politiques. Deux ans plus tard, en 2010, le MAPS a achevé le premier essai clinique examinant l'effet de la MDMA

en complément de la psychothérapie. L'étude était une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo avec 20 participants, parmi lesquels la majorité avait échoué soit à plusieurs essais de médicaments adéquats, ou à au moins une séance de psychothérapie. Dix participants du groupe MDMA ne répondaient plus aux critères du DSM-IV pour le SSPT, contre deux dans le groupe placebo. Fait intéressant, un groupe de chercheurs de la Nouvelle-Zélande a répliqué l'étude par MAPS mais n'a pas trouvé de différence statistique dans la psychothérapie assistée par MDMA par rapport à la psychothérapie seule. Néanmoins, le groupe MAPS a procédé à la réalisation de six essais de phase deux sur cinq sites d'étude : trois aux États-Unis, un au Canada, un en Suisse et un en Israël, de 2004 à 2017. Les auteurs ont trouvé une différence significative dans la réduction des symptômes entre le groupe témoin et le groupe de traitement ; de plus, plus de participants dans le groupe actif ne répondaient plus aux critères du SSPT par rapport au groupe témoin (54% contre 23%). Sur la base des résultats de tolérance et d'efficacité, des essais de phase 3 sont actuellement menés par le même groupe. Si les essais de phase 3 continuent à montrer des résultats tout aussi favorables, la MDMA pourrait devenir un traitement approuvé par la FDA en tant que complément de psychothérapie d'ici quelques années. [15].

II.4 – Mécanismes d'action possibles dans le traitement des addictions

Comme il y a très peu d'études sur le rôle des effets spécifiques des hallucinogènes classiques dans les modifications du comportement addictif, cette partie n'est qu'hypothétique. Néanmoins, il serait important d'identifier des mécanismes d'action plausibles au stade actuel des études afin de générer des hypothèses pour de futures recherches. Il existe plusieurs actions connues des hallucinogènes classiques qui sont liées à des mécanismes de dépendance, et pourraient éventuellement médier des effets anti-addictifs.

II.4.1 – Rôle possible de la modulation des récepteurs 5-HT2A

Dans les modèles de rats, l'administration d'hallucinogènes classiques induit une régulation négative des récepteurs $5HT_{2A}$, en particulier ceux du cortex cingulaire antérieur et fronto-médial, conduisant au développement rapide d'un comportement de tolérance. Le

développement rapide de la tolérance à la plupart des hallucinogènes classiques chez l'Homme suggère que les récepteurs $5HT_{2A}$ peuvent être régulés à la baisse. Une telle régulation à la baisse serait pertinente sur le plan du comportement. Une augmentation de la liaison aux récepteurs $5HT_{2A}$ a été rapportée chez des personnes souffrant de dépression, de névrosisme, de trouble de la personnalité limite, d'agressivité impulsive et de suicide. En outre, la densité des récepteurs fronto-limbiques $5HT_{2A}$ est positivement corrélée avec une anxiété accrue et une réponse au stress exagérée. Étant donné que l'anxiété et le stress sont des déclencheurs importants de rechute pour la consommation de substances, il est possible que la baisse des récepteurs $5HT_{2A}$ par les hallucinogènes classiques puisse modifier et diminuer les rechutes induites par le stress. Les antagonistes des récepteurs $5HT_{2A}$, ritansérine et l'ampérozide suppriment la consommation d'alcool chez les modèles animaux. Cependant, chez l'homme, l'alcoolisme n'est pas systématiquement associé à une modification des niveaux des récepteurs $5HT_{2A}$, et la ritansérine, antagoniste du récepteurs $5HT_{2A}$ n'a pas amélioré les résultats de consommation d'alcool chez les personnes souffrant de dépendance à l'alcool dans deux essais cliniques à grande échelle.

II.4.2 - Facteurs neurotrophiques et induction de la neuroplasticité

Les hallucinogènes classiques ont des effets sur l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF), des facteurs neurotrophiques qui sont pertinents pour la dépendance et d'autres troubles psychiatriques. Le BDNF et le GDNF jouent d'importants rôles dans la neurogenèse, la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire. Le 2,5-diméthoxy-4-iodoamphétamine (DOI), un psychédélique synthétique, augmente l'expression de l'ARNm du BDNF dans le cortex pariétal de rat et dans d'autres régions néocorticales grâce à son action au niveau du récepteur $5HT_{2A}$, mais diminue l'expression du BDNF dans le gyrus denté de l'hippocampe. DOI peut également augmenter l'expression de l'ARNm du GDNF grâce à son action sur les récepteurs $5HT_{2A}$. Le BDNF et le GDNF peuvent faciliter ou inhiber les comportements addictifs chez les rats en fonction du type de substance, du site anatomique d'action, et du modèle comportemental utilisé. Dans le cas de l'alcool, les données expérimentales montrent que la consommation d'alcool et la préférence de cette substance sont inversement proportionnelles au niveau d'expression du BDNF ou du GDNF. Dans l'aire tegmentale ventrale

(ATV), le BDNF augmente la récompense du médicament, tandis que le GDNF diminue la récompense. Le BDNF et le GDNF dans l'ATV potentialisent la rechute après le retrait de la cocaïne par exemple, qui est une substance addictive. L'activité du BDNF dans le noyau accumbens facilite également la recherche de cocaïne, mais ce dernier dans le cortex préfrontal médian diminue la recherche de cocaïne. Il existe des preuves que les hallucinogènes classiques peuvent induire des changements neuroplastiques, suggérant une base biologique possible pour un changement de comportement persistant. Par son action sur les récepteurs $5HT_{2A}$, le DOI induit le remodelage des dendrites cellulaires pyramidales. De toute évidence, beaucoup plus de recherches sont nécessaires pour comprendre les effets spécifiques des hallucinogènes classiques sur l'expression des facteurs neurotrophiques et la neuroplasticité, ainsi que l'impact de ces changements sur les comportements liés à la dépendance.

II.4.3 - Le rôle de l'expérience subjective

Les travaux cliniques avec les hallucinogènes classiques ont mis en évidence le rôle central de l'expérience consciente du patient lors des effets aigus d'une substance. La plupart des études cliniques menées en Amérique du Nord sur l'utilisation du LSD dans le traitement de la dépendance ou de l'anxiété associée au cancer en phase terminale au cours des années 1950-1970 ont utilisé le modèle psychédélique. L'idée qu'une expérience de type mystique peut conduire à un changement de comportement durable est en accord avec le concept d' « éveil spirituel » dans le contexte des Alcooliques anonymes. En effet, sur la base de ses propres expériences avec le LSD, Bill Wilson, le fondateur des Alcooliques anonymes, est devenu un partisan enthousiaste de l'utilisation du LSD pour aider les alcooliques à découvrir une vision spirituelle. Cependant, des études antérieures sur le traitement de la dépendance par des hallucinogènes classiques n'ont pas évalué les expériences des participants de manière quantitative ni étudié le rôle médiatique des dimensions de l'expérience. Des travaux récents sur la psilocybine pour la dépendance à la cigarette ont démontré que des expériences fortes de type mystique étaient associées à une plus grande amélioration. D'un autre côté, dans une récente étude sur la psilocybine pour la dépendance à l'alcool, l'expérience mystique et une augmentation de l'intensité des effets subjectifs étaient associées à une amélioration de la consommation d'alcool [20].

II.4.4 - Effets à long terme induits par les drogues psychédéliques)

Les effets psychédéliques sont non seulement connus pour leur apparition rapide, mais ces derniers persistent longtemps après leurs effets aigus ; cela comprend des changements de l'humeur et de la fonction cérébrale. On suggère que ces effets résultent de leur unique affinité aux récepteurs qui affectent la neurotransmission via des systèmes neuromodulateurs qui servent ensuite à moduler l'activité cérébrale, c'est-à-dire la neuroplasticité. Les mécanismes qui conduisent à ces changements neuromodulateurs à long terme ont été associés à des modifications épigénétiques et à des changements d'expression génique.

Un certain nombre de changements psychologiques persistants ont été proposés comme facteurs possibles des effets des hallucinogènes classiques dans le traitement de la dépendance. Les études publiées sur la psilocybine pour la dépendance à l'alcool ou à la nicotine ont montré une diminution du besoin impérieux de consommer (le « craving ») et une augmentation de l'auto-efficacité, qui est la croyance que nous avons en nos propres capacités, en particulier notre capacité à relever les défis qui nous attendent et à mener à bien une tâche [21] . Le suivi à long terme des volontaires sains qui ont reçus de la psilocybine a démontré une augmentation de l'ouverture de la personnalité, prédite par l'intensité de l'expérience mystique. Un changement positif du comportement et une amélioration du bien-être et de la satisfaction à l'égard de la vie. Des essais contrôlés n'ont pas encore été menés permettant de tester rigoureusement les éventuels médiateurs des effets thérapeutiques. Des changements soutenus dans la personnalité / les attitudes, la dépression, la spiritualité, l'affect / l'humeur, l'anxiété, le bien-être, la consommation de substances, les pratiques méditatives et la pleine conscience ont été documentés [20], [22].

II.5 – Cas particuliers de la Psilocybine

La psilocybine est utilisée depuis plus d'un siècle par l'homme. Des études suggèrent que la molécule aurait de puissants effets sur le comportement, la cognition, la pensée, la spiritualité etc. Dans les années 1950, les scientifiques commencent à réaliser le potentiel des substances psychédéliques dans les neurosciences, les troubles de l'humeur, les troubles du comportement et la psychiatrie. L'absence d'avancées significatives dans le développement de médicaments psychiatriques est un problème, car les traitements actuels souffrent d'une efficacité limitée, d'effets secondaires importants et de dépendance à la suite d'une utilisation prolongée, ce qui peut conduire certains patients à développer une résistance au traitement. Le potentiel thérapeutique des psychédéliques est démontré, en particulier en psychiatrie au cours de la dernière décennie avec plus de dix essais cliniques terminés [23].

II.5.1 – Aspects pharmacologiques

La psilocybine (O-phosphoryl-4-hydroxy-N,N-diméthytryptamine) est un ester d'acide phosphorique, la 4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine, qui est un alcaloïde de type indole. La psilocybine a été isolée des champignons d'Amérique centrale (Psilocybe mexicana) par le célèbre chimiste suisse Albert Hofmann en 1957, et produite par synthèse chimique pour la première fois en 1958. La Psilocine, son radical d'acide phosphorique, représente sa forme active. La psilocybine et la psilocine appartiennent structurellement au groupe des hallucinogènes tryptamines.

a) Pharmacocinétique

Les principales propriétés intéressantes de la psilocybine pour la recherche clinique et le traitement chez l'homme sont sa durée d'action moyenne et sa bonne absorption orale [24].

Après absorption, la psilocybine qui est une prodrogue, est rapidement déphosphorylée par la phosphatase alcaline dans la muqueuse intestinale en psilocine. Cette déphosphorylation n'est pas indispensable à son action psychotrope mais augmente sa puissance d'un facteur 1,4. La psilocybine et la psilocine peuvent être trouvées dans le plasma sanguin 20 à 40 min

après l'administration orale de psilocybine, les niveaux maximaux de psilocine sont atteints entre 80 et 105 min et les effets peuvent durer jusqu'à 6 h.

La psilocybine est distribuée dans tous les tissus, y compris dans le cerveau, où elle exerce ses propriétés psychédéliques. Elle subit une glucuronoconjugaison par les enzymes endoplasmiques (80% de la psilocine retrouvée dans le plasma serait sous forme conjuguée). La psilocine (90 à 97%) et la psilocybine (3 à 10%) sont détectables dans l'urine de l'homme sous forme non modifiée et sous forme conjuguée.

La demi-vie d'élimination de la psilocybine est de 50 min et la constante d'élimination de 0,307/h. La majorité est éliminée du corps par les reins (65%), le reste par le foie et l'intestin (15 - 20%) dans les 3 h suivant l'administration orale. Elle est complètement éliminée du corps dans les 24h [25] [26].

b) Pharmacodynamie

La structure chimique de la psilocybine est proche de celle de la sérotonine. Par conséquent il n'est pas surprenant que la psilocybine se lie avec une forte affinité aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT.

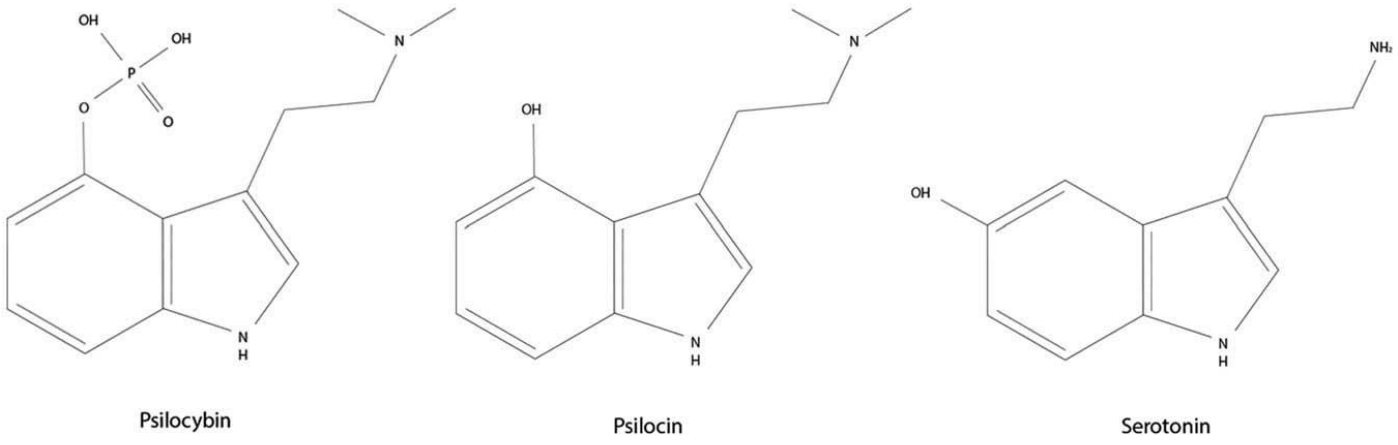


Figure 14. **Structure moléculaire de la Psilocybine, la Psilocine et la Sérotonine.**

La psilocybine et la psilocine sont des substances ayant une activité prédominante agoniste sur les récepteurs $5HT_{2A/C}$ et $5HT_{1A}$ sérotoninergiques (tableau II).

Tableau II. Affinité de la psilocine pour les récepteurs de la sérotonine. x = données manquantes [26]

Constant	Subtypes of serotonin receptors														Study
	$5HT_{1A}$	$5HT_{1B}$	$5HT_{1D}$	$5HT_{1E}$	$5HT_{1F}$	$5HT_{2A}$	$5HT_{2B}$	$5HT_{2C}$	$5HT_3$	$5HT_4$	$5HT_{5A}$	$5HT_{5B}$	$5HT_6$	$5HT_7$	
Ki (nM)	49, [3H] 8-OH-DPAT	x	x	x	x	25, [125I] DOI	x	10, [125I] DOI	x	x	x	x	x	x	Blair et al. (2000)
Ki (nM)	190, [3H] 8-OH-DPAT	x	x	x	x	6, [125I] DOI	410, [3H] ketanserin	x	x	x	x	x	x	x	McKenna et al. (1990)
npKi[a]	2.88	2.19	3.4	3.03	x	2.14	4	2.52	x	x	2.83	x	2.82	2.82	Ray (2010)
Ki (nM)	567.4	219.6	36.4	x	x	107.2	4.6	97.3	> 10000	x	83.7		57	3.5	Halberstadt and Geyer (2011)

[a]npKi is logarithmated and normalized value of Ki. It is calculated as follows: npKi = 4 + pKi − pKiMax, where pKi = −log 10(Ki).

Alors que l'effet agoniste des récepteurs $5HT_{2A}$ est jugé nécessaire pour les effets hallucinogènes, celui des autres sous-types de récepteurs est beaucoup moins compris.

L'action neurophysiologique de la psilocybine est dépendante de la distribution des récepteurs 5-HT dans les différents types de cellules. Cela peut par conséquent conduire à une activité neuronale soit accrue soit diminuée en fonction de la zone cérébrale spécifique. La psilocybine se lie à plusieurs récepteurs 5-HT, mais elle a la plus forte affinité pour $5\text{-}HT_{2A}$ (Ki = 6nM) et dans une moindre mesure pour les récepteurs 5-HT1A (Ki = 190nM) [27] . Une étude a rapporté que le traitement en amot par la kétansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs $5\text{-}HT_{2A}$, bloquait de manière dose-dépendant les effets psychologiques de la psilocybine. De même, la rispéridone, un antagoniste des récepteurs $5\text{-}HT_{2A}$ / D_2, a complètement bloqué les effets psychotropes de la psilocybine. Fiorella et al. ont également trouvé une corrélation entre la force d'affinité à l'antagoniste $5\text{-}HT_{2A}$ et le degré d'effet stimulant de l'hallucinogène. Une autre étude a rapporté des résultats similaires concernant les effets comportementaux des hallucinogènes ; une corrélation presque parfaite a été trouvée entre la puissance des hallucinogènes sur le comportement et son affinité pour le récepteur $5\text{-}HT_{2A}$). Une étude de Strassman et al. a suggéré que l'agonisme du récepteur $5\text{-}HT_{1A}$ pourrait atténuer les effets psychédéliques médiés par le $5\text{-}HT_{2A}$.

II.5.2 – Effets de la psilocybine

a) Effets somatiques et physiologiques

La psilocybine stimule l'activité sympathique et entraine : une mydriase, une légère augmentation de la pression artérielle et une augmentation du rythme cardiaque. La psilocybine n'a aucun effet sur l'électrocardiogramme (ECG) ou la température corporelle.

Les autres symptômes somatiques courants sont les suivants : étourdissements, faiblesse, tremblements, nausées et vomissements (principalement après l'ingestion de champignons contenant de la psilocybine), somnolence, bâillements, paresthésie, vision trouble et augmentation des réflexes tendineux.

La psilocybine n'affecte pas de manière aiguë l'équilibre ionique, la glycémie ou le taux de cholestérol et même à fortes doses n'a qu'un effet négligeable sur la concentration plasmatique ou l'activité de diverses enzymes (lactate déshydrogénase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline et cholinestérase, aspartate aminotransférase et γ-glutamyl-transférase). Cependant, la psilocybine augmente les niveaux de prolactine et, à fortes doses, de la corticotrophine, du cortisol et de la thyrotrophine. Les niveaux d'hormones reviennent à la normale en 5 h [26].

b) Effets psychotropes et neuropsychologiques de la psilocybine

De très faibles doses provoquent de la somnolence et accentuent l'humeur préexistante. Des doses moyennes induisent un état de conscience modifié contrôlable, et des doses plus élevées créent une forte expérience psychédélique. La phénoménologie de l'intoxication à la psilocybine comprend des changements de perception (états oniriques, illusions, hallucinations, synesthésies), y compris des changements dans l'image corporelle, déréalisation et dépersonnalisation , altération de la perception du temps et de l'espace, altération de l'attention, trouble du contenu de la pensée (pensée magique, idées inhabituelles ou délires), changement d'intuition et parfois aussi sautes d'humeur, symptômes d'anxiété ou d'exaltation, troubles de la concentration et nervosité. Les émotions pendant l'intoxication peuvent varier considérablement, des sentiments extatiques et agréables à l'anxiété. En comparant la psilocybine à la kétamine, il a été constaté que la psilocybine a des effets hallucinatoires visuels plus importants, mais les sentiments de perte d'intégrité physique sont plus prononcés dans la kétamine. Les changements induits par la psilocybine

ont été normalisés par la kétansérine (antagoniste 5-$HT_{2A/C}$) et la rispéridone (antagoniste mixte 5-$HT_{2A/C}$ et D_2). En revanche, un antagoniste du récepteur D_2, l'halopéridol, n'a normalisé que les symptômes euphoriques, la déréalisation et la dépersonnalisation ; et n'a eu aucun effet sur les hallucinations visuelles et a même légèrement potentialisé la sensation de perte de la maîtrise de soi.

La psilocybine induit également un état de fatigue et d'inactivation globale, un état vertigineux, une introversion, un état émotionnel d'excitabilité / de sensibilité accrue, et une rêverie persistante jusqu'à 24h. La psilocybine modifie plusieurs domaines de la fonction cognitive et du traitement de l'information. Elle réduit de manière sélective la capacité à distinguer visuellement les visages avec des expressions négatives / neutres, mais pas les visages avec des expressions positives / neutres. Elle perturbe la concentration et altère le traitement de l'information visuelle. L'intoxication à la psilocybine entraîne également de nombreuses expériences spirituelles et mystiques. Des changements positifs à long terme dans les attitudes de vie des participants ont été signalés 25 ans plus tard [26] .

II.5.3 – Utilisations thérapeutiques potentielles de la psilocybine

a) Anxiété et dépression associées aux cancers en phase terminale

Les troubles dépressifs et anxieux sont courants chez les patients atteints de cancers. Ils passent souvent inaperçus à cause d'un important chevauchement entre les symptômes médicaux et psychiatriques, et de la difficulté à différencier les réactions pathologiques des réactions normales dues aux maladies graves. Néanmoins ces troubles psychiatriques ont été associés à de multiples facteurs pouvant entrainer de mauvais résultats, tels qu'une diminution de l'adhésion au traitement, une diminution de la qualité de vie, des séjours prolongés à l'hôpital et un mauvais pronostic. Les antidépresseurs conventionnels ont montré une efficacité limitée et les benzodiazépines ne sont généralement pas recommandées pour le traitement chronique en raison des risques d'effets secondaires et de sevrage.

En 2010, un groupe du Harbor-UCLA Médical Center a mené la première grande étude, en double aveugle avec placébo pour étudier l'innocuité et l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de l'anxiété et de la dépression chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé. Bien que l'étude n'ait trouvé aucune réduction statistiquement significative de

l'anxiété et de l'humeur, elle a démontré que la psilocybine peut être administrée en toute sécurité dans cette population de malades sans aucun effet indésirable cliniquement significatif. En 2016, deux autres études impliquant un plus grand nombre de sujets ont été publiées. Un groupe de Johns Hopkins a mené un essai comparant les effets d'une dose très faible (de type placebo) par rapport à une dose très élevée de psilocybine sur 51 patients atteints de cancer à un stade avancé. 92% des participants ont démontré soit une rémission clinique, soit une réduction de 50% des symptômes dépressifs par rapport aux symptômes de base. Un grand nombre de ces sujets a continué de présenter une diminution de la sévérité des symptômes ou une rémission après 5 semaines. La même année, un autre groupe de chercheurs de l'université de New York a mené une étude en utilisant la niacine comme placebo actif. La niacine produit un effet de chaleur, d'excitation et de sensation de picotement. Dans cette étude, 29 patients ont été suivis pendant 9 mois. Les résultats ont montré une amélioration significative de la dépression et de l'anxiété. A 6,5 mois de suivi, après que tous les sujets avaient reçu de la psilocybine, le taux de réponse à l'effet antidépresseur ou anxiolytique était d'environ 60 à 80%.

Chacune de ces études partagent les mêmes limites en termes de biais de sélection des patients. L'étude de Johns Hopkins, par exemple, a été menée sur des sujets majoritairement caucasiens et près de la moitié de ces sujets avait déjà été exposée à des substances psychédéliques. Indépendamment des limites, ces études ont démontré non seulement la faisabilité et l'innocuité, mais les avantages d'un potentiel changement de paradigme de la psilocybine sur un trouble psychiatrique réfractaire dans une population particulièrement malade ayant besoin de traitements potentiels.

b) Dépression résistant aux traitements classiques

Un groupe de Londres a mené une étude sur les avantages de l'administration de psilocybine à douze patients souffrant de dépression résistant au traitement. Au début de l'étude, les douze patients étaient en dépression et n'avaient montré aucune amélioration après deux essais d'antidépresseurs de différentes classes pharmacologiques d'une durée de plus de six semaines au cours de l'épisode en cours. Tous les patients ont été cliniquement évalués comme souffrant d'une dépression modérée à sévère au moment de l'inscription. Après deux

séances de traitement à la psilocybine, 67% des patients ont obtenu une rémission clinique et 58% ont continué de s'améliorer après trois mois. Aucun effet indésirable grave n'a été constaté, à l'exception d'une confusion passagère, d'anxiété, de légers troubles de la pensée, des maux de tête et des nausées. Ce profil d'effets secondaires se compare aux traitements actuellement disponibles tels que la thérapie électro-convulsive et la stimulation du nerf vagal. Si de nouvelles recherches continuent de démontrer de manière fiable son innocuité et son efficacité, la psilocybine pourrait devenir une option de traitement inestimable pour la dépression résistant au traitement.

c) Addictions

Des années 1950 au début des années 1970, le LSD a été utilisé dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Les résultats prometteurs ont initié l'utilisation de la psilocybine dans des études sur le traitement des addictions. Le Dr Bogenschutz de l'Université du Nouveau-Mexique, a utilisé la psilocybine pour le traitement de la dépendance à l'alcool dans une petite étude, montrant des résultats prometteurs lors du suivi. Le Dr Johnson de l'Université Johns Hopkins a examiné l'effet de trois séances de psilocybine sur le sevrage tabagique avec des mesures d'auto-évaluation et de biomarqueurs liés au tabagisme. Dans cette petite étude pilote, il a constaté que 80% des participants présentaient un taux d'abstinence ponctuel de 7 jours à 6 mois post-administration. Un tel taux d'abandon du tabac est beaucoup plus élevé que d'autres approches comportementales / pharmacologiques. La pertinence de l'étude est limitée par l'absence d'un groupe témoin. Burdick et al. a proposé un projet d'étude sur le traitement de la dépendance aux opioïdes avec de la psilocybine contrôlée par une respiration holotropique et un placebo actif (niacine). Le Dr Johnson a émis l'hypothèse que le traitement des addictions par des hallucinogènes implique des mécanismes psychologiques et / ou biologiques plus élevés. Cela contraste avec la pharmacothérapie conventionnelle de la dépendance, dans laquelle le traitement vise le même système pharmacologique que la substance responsable de l'addiction. L'utilisation sacramentelle des hallucinogènes dans les communautés autochtones, ainsi que les faibles taux de consommation d'alcool et de drogues, suggèrent des effets anti-addictifs. Cela a été démontré dans deux groupes religieux aux États-Unis qui sont autorisés par le gouvernement à utiliser des hallucinogènes : la Native American Church, avec la mescaline, et Uniao do Vegetal, avec l'ayahuasca [24].

d) Trouble obsessionnel-compulsif

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est une maladie chronique avec peu de patients atteignant une véritable rémission au cours de leur vie. Bien que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) soient des traitements de première ligne puissants et efficaces, environ 40 à 60% des patients ne répondent pas à ces traitements. D'autres options pour le traitement des patients réfractaires sont le passage à un autre ISRS, augmenter avec d'autres agents et l'ajout de la thérapie cognitivo-comportementale. Cependant, un pourcentage important de ces patients resterait réfractaire au traitement ; à ce stade, des traitements médicamenteux nouveaux ou expérimentaux tels que la thérapie électro-convulsive, la neurochirurgie ou la stimulation magnétique transcrânienne répétitive peuvent être envisagés. Pourtant, ces techniques neurochirurgicales sont souvent invasives, mettant en évidence la nécessité d'autres nouvelles options thérapeutiques dans cette population.

Un groupe de l'Université de l'Arizona a récemment mené une petite étude sur neuf sujets atteints de TOC qui n'avaient pas répondu à au moins un traitement de première intention. Tous ces sujets devaient avoir été préalablement exposés à des psychédéliques et devaient s'abstenir d'antidépresseurs pendant au moins deux semaines avant le traitement. Ils ont ensuite reçu quatre doses croissantes de psilocybine dans un ordre aléatoire, de la très faible dose à la dose la plus élevée (25 à 300 µg / kg de poids corporel), en quatre séances séparées d'au moins une semaine. Les résultats de toutes les doses, même la plus faible, ont montré une réduction de 23 à 100% des symptômes tels que mesurés par le score obsessionnel-compulsif de Yale-Brown (YBOCS) 24 h après l'exposition. Cependant, l'amélioration ne semble pas persister au-delà d'une semaine, car la plupart des sujets sont revenus aux symptômes de base à la séance suivante. Cette étude démontre le bénéfice aigu et transitoire de la psilocybine chez les patients atteints de TOC réfractaire. S'il est peu probable que les résultats d'une petite étude soient généralisables, les résultats globalement positifs justifient au moins la poursuite des recherches [15].

e) Algie vasculaire de la face

Un effet prometteur a été observé chez les patients souffrant de ce que l'on appelle algie vasculaire de la face (ou encore céphalées en grappe) - maux de tête forts, invalidants, se

produisant périodiquement, et qui résistent souvent aux médicaments. Parmi les traitements pharmacologiques possibles de ces céphalées, on peut citer les dérivés indoliques et les médicaments antimigraineux dont les triptans, auxquels la psilocybine est structurellement liée.

Sur la base d'un rapport des cas de rémission complète de crises d'algie vasculaire de la face après ingestion de champignons psychédéliques, le Dr Sewell et al. ont effectué une enquête en ligne sur un groupe de personnes diagnostiquées de cette maladie, évaluant l'atténuation induits par les champignons psilocybes des symptômes des formes épisodiques et chroniques (c'est-à-dire sans période de rémission) de la maladie. Ces chercheurs ont constaté que la psilocybine est efficace aussi bien en phase aiguë pour l'arrêt des crises (85%) qu'en prévention (52% complètement, 37% partiellement). La psilocybine est donc plus efficace que les médicaments conventionnels pour le traitement des phases aiguës et prophylactiques. De plus, la psilocybine est le seul traitement capable de prolonger la période de rémission. Les effets psychédéliques ne semblent pas nécessaires à la réduction des symptômes de l'algie vasculaire de la face, compte tenu du fait que les utilisateurs n'ont signalé que des doses relativement faibles. On ne peut pas exclure le facteur de confusion d'autres substances contenues dans les champignons psychoactifs, mais l'effet supérieur de la psilocybine est soutenu par l'efficacité similaire du LSD, qui a également été évaluée dans l'enquête. Un essai clinique avec placebo est nécessaire pour confirmer ces résultats prometteurs. Cependant, des études récentes de la psilocybine sur l'homme ont montré un effet inverse, à savoir que la psilocybine peut induire des maux de tête transitoires légers à modérés. L'incidence et la durée des maux de tête étaient dose-dépendantes [24] .

Partie III – Intérêt de la psilocybine dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool

III.1 – Mécanismes neurobiologiques des troubles liés à l'usage de substances

Les Troubles liés à l'Usage de Substances (TUS) dont fait partie le trouble de l'usage de l'alcool, sont définis comme des troubles chroniques de la récompense cérébrale, de la motivation et des processus de mémoire qui ont mal tourné. L'activation du système de récompense du cerveau peut être au cœur du développement des TUS. Ci-dessous, on décrira brièvement les principaux mécanismes pharmacologiques impliqués dans ces troubles.

III.1.1 – Monoamine et troubles liés à l'usage de substances

La neurobiologie des TUS est complexe et implique plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, y compris les systèmes de stress de la dopamine (DA), de la sérotonine (5-HT) et le facteur de libération de la corticotrophine (CRF). Toutes les substances addictives ont en commun le fait d'augmenter la libération de DA dans le striatum et donc de servir de médiateurs dans le système de la récompense. Les mécanismes sous-jacents dépendent cependant du profil pharmacologique des substances. La cocaïne psychostimulante, par exemple, inhibe les transporteurs de recapture de la DA, de la noradrénaline et de la sérotonine et augmente ainsi les niveaux synaptiques de ces monoamines. Les amphétamines quant à elles provoquent la libération de monoamines en inversant la fonction des transporteurs. Les récepteurs CRF du système de stress se trouvent à la fois dans le noyau du raphé dorsal (NRD) et dans l'aire tegmentale ventrale, zones du tronc cérébral où se trouvent respectivement les corps cellulaires sérotoninergiques et dopaminergiques. Cela permet une forte interaction entre les systèmes de stress cérébral et les neurocircuits de monoamines impliqués dans les TUS. Ici nous parlerons uniquement des découvertes neuropharmacologiques liées aux systèmes de la dopamine, sérotonine et CRF, à savoir ceux qui sont ciblés par la psilocybine.

Le système de récompense est à la base de l'apprentissage normal et de la prise de décision par le renforcement positif à travers la libération de DA. Alors que les substances addictives provoquent initialement une augmentation massive de la DA extracellulaire, on penserait que

la consommation excessive de substances à long terme soit liée à une sensibilité réduite des récepteurs dopaminergiques D_2, résultant peut-être d'une régulation à la baisse des récepteurs dopaminergiques D_2. On suggère que cet hypofonctionnement de la DA dans le cerveau déclenche une forte motivation à continuer de consommer la substance, comme une tentative de revivre le renforcement positif. Le système DA joue également un rôle dans les processus émotionnels. Par exemple, la dépression a été associée à un déficit de la récompense. Ce chevauchement dans le dysfonctionnement de la DA peut potentiellement expliquer la comorbidité élevée entre les TUS et la dépression, entre autres.

La libération de DA dans le système de récompense est fortement modulée par les récepteurs sérotoninergiques (en particulier les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}). En effet, plusieurs études manipulant les niveaux centraux de sérotonine ont rapporté des effets sur le traitement des récompenses. De plus, comme l'ont examiné Muller et Homberg, un déficit en sérotonine survenant lors d'une exposition chronique à la cocaïne peut être associé à une impulsivité accrue, qui alimente également des comportements addictifs. En outre, il a été démontré que la stimulation des afférences sérotoninergiques dans le noyau du raphé dorsal au noyau accumbens inhibe la récompense de la cocaïne et diminue les comportements dépressifs chez les animaux. Ces résultats suggèrent que les changements émotionnels induits par la 5-HT peuvent affecter les perturbations liées à la dépendance dans le neurocircuit de récompense.

III.1.2 – Neuropeptides et troubles liés à l'usage de substances

À côté des systèmes de neurotransmetteurs monoaminergiques, les neuropeptides (comme le CRF) sont également impliqués de manière significative dans les TUS. Le CRF est libéré du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus et contrôle l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS). Le CRF stimule la libération d'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) dans le sang, qui à son tour stimule la sécrétion de cortisol par le cortex surrénalien. L'axe HHS possède un mécanisme de rétrocontrôle négatif, qui permet au cortisol - via les liaisons aux récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe et le cortex préfrontal - de réduire la libération de CRF par le NPV, et par la suite de réduire la sécrétion surrénalienne de cortisol.

L'axe HHS joue un rôle important dans la consommation de substances. Des études chez l'animal ont démontré que l'élimination de l'axe surrénalien entrave l'acquisition de l'auto-administration de la substance, suggérant que le cortisol (corticostérone chez les animaux) est nécessaire pour la réponse comportementale initiale à la substance. On a pensé que le cortisol transmet des signaux d'excitation et exerce des effets gratifiants impliqués dans l'acquisition initiale d'un comportement de consommation de substance addictive. L'axe HHS s'est également avéré important dans la phase d'entretien de l'auto-administration de la substance chez l'animal, par le biais de changements dans les régions émotionnelles du cerveau comme l'amygdale, où le CRF est abondamment exprimé. Il a été démontré que l'activation répétée de l'ATV dopaminergique (par l'usage de substances) et la stimulation des récepteurs DA dans l'amygdale activent le système CRF dans l'amygdale. De plus, il existe des interactions étroites entre les systèmes 5-HT et CRF à différents niveaux. Par exemple, il a été rapporté qu'un groupe de neurones sérotoninergiques dans le NRD secrèetnt le CRF et que ces neurones se projettent vers les neurones CRFergiques du noyau central de l'amygdale.

En outre, les rats dépourvus de transporteur de la sérotonine affichent des taux de base de corticostérone élevés dans le plasma sanguin, ainsi qu'une diminution de la libération de sérotonine induite par la cocaïne et une augmentation de l'auto-administration compulsive de cocaïne par rapport aux animaux de type sauvage. On suggère que le système CRF dans l'amygdale est impliqué dans la consommation compulsive de substances au cours des stades ultérieurs des TUS, lorsqu'un état émotionnel négatif est le facteur de motivation pour continuer à consommer de la drogue (renforcement négatif). [25]

III.2 – Neurobiologie de la psilocybine

III.2.1 – Mécanismes d'action de la psilocybine dans le cerveau

La psilocybine est un agoniste de plusieurs récepteurs à la sérotonine, en particulier les récepteurs (Rc) $5HT_{1A}$ et $5HT_{2A/C}$. On a également démontré qu'elle induit la libération de dopamine dans le striatum de l'homme et récemment dans le noyau accumbens du rat, un effet indirect probablement provoqué via son activité sur les récepteurs à la sérotonine. Étant donné que certains agonistes des Rc $5HT_{2A}$, par exemple le lisuride, n'exercent pas d'effets hallucinogènes, plusieurs hypothèses tentant d'expliquer cette différence de signalisation

intracellulaire médiée par le Rc $5HT_{2A}$ ont émergé. La théorie la plus récente rapporte une phosphorylation dépendante de la protéine kinase C (PK_C) de la sérine à la position 280 de la boucle intracellulaire du récepteur $5HT_{2A}$ activée spécifiquement par les hallucinogènes. Les auteurs suggèrent que cette phosphorylation diminue la désensibilisation / facilite la re-sensibilisation du récepteur $5HT_{2A}$ et donc potentialise fortement l'effet de l'agoniste.

La psilocybine et d'autres hallucinogènes tryptamines ainsi que le LSD inhibent directement le noyau du raphé dorsal (NRD) en se liant aux récepteurs inhibiteurs présynaptiques $5HT_{1A}$. Les neurones de ce noyau envoient des projections sérotoninergiques à toutes les structures du cerveau antérieur, en particulier au cortex frontal. Le NRD est également inhibé indirectement par la stimulation des récepteurs $5HT_{2A}$ sur les interneurones Gabaergiques dans la substance grise. Les deux mécanismes provoquent une diminution du tonus sérotoninergique global, conduisant ainsi à une prévalence des effets des hallucinogènes sur les récepteurs $5HT_{2A}$ au niveau du cortex (en raison d'une concurrence moindre avec la sérotonine). De plus, la désinhibition médiée par les Rc $5HT_{2A}$ du noyau noradrénergique du locus coeruleus (LC) et par les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) entraîne une libération accrue de noradrénaline et de dopamine dans le néocortex. On suppose que bien qu'une suppression de l'activité du NRD puisse théoriquement être responsable des effets relaxants (anxiolytiques) et enivrants des psychédéliques, l'activité accrue du locus coeruleus explique l'expérience de la nouveauté et de la surprise. Plus loin, des études électrophysiologiques ont montré que les hallucinogènes améliorent la réponse du locus coeruleus aux stimuli sensoriels (activation phasique) mais diminuent simultanément l'excitation spontanée des neurones de ce dernier (activation tonique). L'activité des hallucinogènes sur d'autres récepteurs ($5HT_{1A}$, $5HT_{2C}$, D_1, D_2) module très probablement les effets et peut être responsable des petites différences spécifiques au sein de la classe des hallucinogènes sérotoninergiques.

Sur le plan fonctionnel, la psilocybine et d'autres hallucinogènes perturberaient les circuits Cortico-Striato-Thalamo-Corticaux (CSTC) (figure 15), très probablement via l'agonisme des Rc $5HT_{2A}$. D'une part, ils atténuent la fonction du thalamus en tant que filtre sensoriel, ce qui entraîne à son tour une surcharge d'informations dans le cortex ; en revanche, ils induisent une hyperexcitabilité du cortex. Ces deux mécanismes entraînent à leur tour une réduction du rapport signal / bruit qui est considéré comme un mécanisme sous-jacent caractéristique des effets psychédéliques / hallucinogènes. La perturbation du filtrage thalamique est le plus

probablement causée par l'activation 5-HT_{2A} des interneurones gabaergiques dans le noyau réticulaire et l'inhibition subséquente d'autres noyaux thalamiques. Une excitabilité corticale accrue est médiée par les récepteurs $5HT_{2A}$ sur les neurones pyramidaux glutamatergiques de la couche V du néocortex. Ces neurones sont normalement activés par les axones du noyau médiodorsal du thalamus en réponse aux stimuli de l'environnement externe. L'excitabilité des neurones pyramidaux dans le cortex augmente également à cause de l'inhibition du filtre thalamique et de l'action simultanée des systèmes dopaminergiques activés (ATV) et noradrénergiques (LC) et des systèmes sérotoninergiques désactivés (NRD). La fonction perturbée du thalamus dans le circuit CSTC limbique avec hyperfrontalité qui s'en suit peut être le mécanisme potentiel de la production d'hallucinations [24].

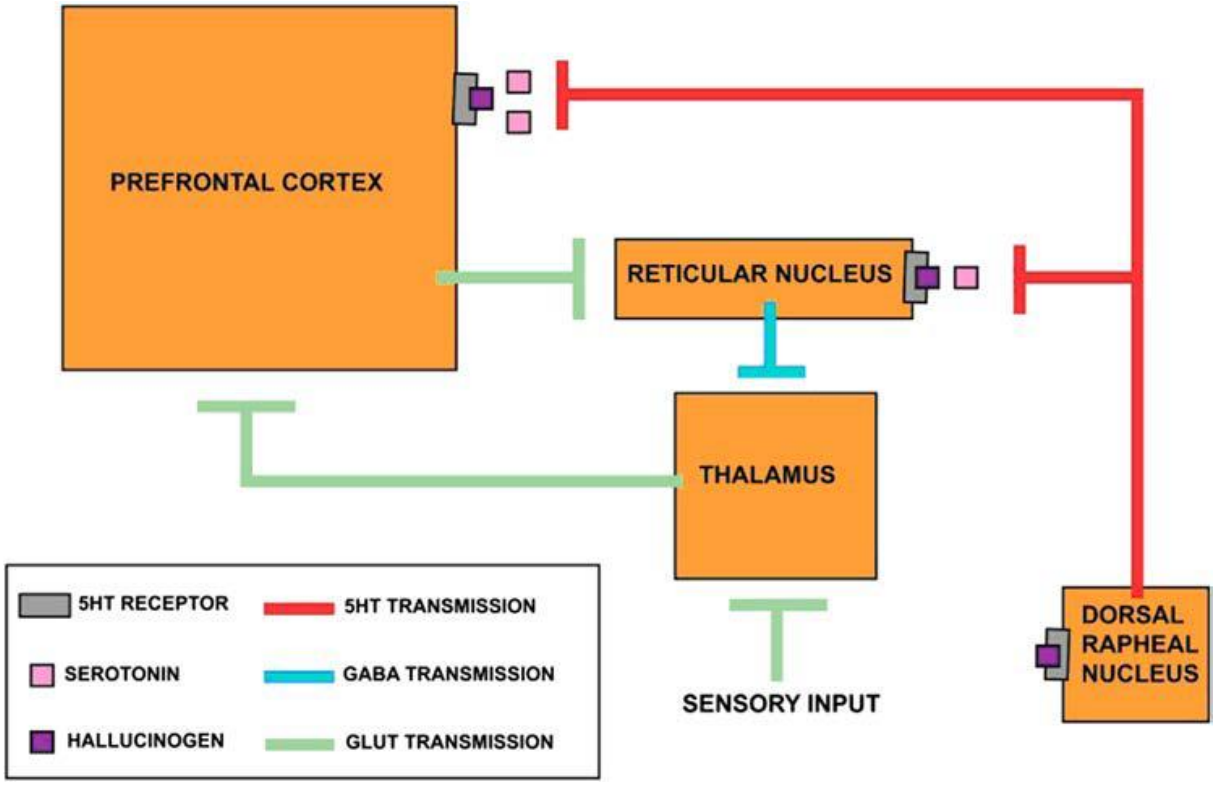


Figure 15. **Mécanisme de l'action hallucinogène. Les structures cérébrales sont représentées en orange, les récepteurs de la sérotonine sous forme de rectangles gris et les agonistes des récepteurs en rose (sérotonine) et violet (hallucinogène). Les principales voies de neurotransmission sont représentées en rouge (5-HT, sérotonine), bleu (GABA, acide γ-aminobutyrique), vert (GLUT, glutamate).**

III.2.2 – Localisation neuroanatomique des récepteurs sérotoninergiques

La distribution neuroanatomique des récepteurs sérotoninergiques explique l'effet de la psilocybine sur le comportement. Plusieurs études montrent des quantités élevées de

récepteurs $5HT_{2A}$ dans les zones corticales cérébrales, y compris les lobes frontal, pariétal, temporal et occipital, qui sont largement impliqués dans la mémoire, l'attention, la perception, la pensée, le langage et la conscience ainsi que le contrôle cognitif. Les composants comportementaux clés de la fonction sérotoninergique dans le contrôle cognitif comprennent la capacité à retenir les informations, y compris les structures de représentation complexes, à manipuler mentalement ces informations et à agir en fonction de celles-ci, à agir sur la base d'un choix plutôt que d'une impulsion, avoir une maîtrise de soi en résistant à des comportements inappropriés, et à adapter rapidement un comportement en réponse à des environnements changeants.

L'amygdale, une zone du cerveau qui fonctionne comme une interface sensorielle lors de l'apprentissage émotionnel, montre également une forte expression des récepteurs $5HT_2$. Plus précisément, les récepteurs $5HT_{2A}$ qui sont exprimés à la fois sur les neurones pyramidaux et non pyramidaux de l'amygdale et jouent un rôle essentiel dans la création de souvenirs émotionnels. On pense que l'amygdale, avec le striatum ventral, jouent un rôle important dans les processus des troubles liés à l'usage de substances par le biais d'interactions entre le renforcement primaire, l'activation psychomotrice, le conditionnement pavlovien et le comportement de recherche de drogue induit par les signaux.

Les récepteurs $5HT_{2A}$ sont également exprimés dans le noyau paraventriculaire (NPV) et impliqués dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (axe HHS) et les réponses anxiogènes. Le stress chronique désensibilise ces récepteurs, alors que le sevrage à la substance a été associé à une hypersensibilité des Rc $5HT_{2A}$ dans le NPV. Les récepteurs $5HT_{2A}$ peuvent ainsi fortement influencer l'état émotionnel d'un individu et entraîner des perturbations émotionnelles observées dans les troubles liés à l'usage de substances.

Enfin, les récepteurs $5HT_{1A}$ se trouvent en grande partie dans l'hippocampe, le septum, le néocortex, le noyau du raphé et les noyaux amygdaloïdes, qui participent respectivement à la médiation des processus cognitifs et émotionnels. Des densités élevées de liaison au $5HT_{1A}$ ont également été trouvées dans les systèmes limbiques de plusieurs espèces de mammifères, y compris les humains. En conséquence, les récepteurs $5HT_{1A}$ sont également impliqués dans la médiation de l'état émotionnel des individus et des patients atteints de troubles liés à l'usage de substances [25] .

III.3 – Modes d'action hypothétiques de la psilocybine dans le trouble de l'usage d'alcool

L'action prédominante de la psilocybine sur les récepteurs centraux 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} suggère que les processus émotionnels et cognitifs régulés par des régions cérébrales contenant des niveaux élevés de ces récepteurs sérotoninergiques peuvent jouer un rôle important dans le mode d'action de la substance. En effet, plusieurs auteurs suggèrent un modèle à double processus pour les TUS, où un déséquilibre des fonctions de contrôle cognitif et des processus émotionnels contribue au développement et à la persistance des TUS. Ci-dessous, nous expliquerons comment la psilocybine peut exercer ses propriétés anti-addictives, dans ce cadre du trouble de l'usage d'alcool. Nous insisterons en particulier sur les potentiels effets de la psilocybine sur les états émotionnels négatifs et le stress ; sur la rigidité cognitive et la compulsion ; deux caractéristiques clés affichées chez les patients atteints de TUS.

III.3.1 – Psilocybine : effets sur les états émotionnels négatifs et le stress

La dépendance aux substances est fortement associée à un affect négatif et au stress, comme également observé dans le trouble dépressif majeur (TDM). Semblable au TDM, il a été démontré que les individus souffrant de TUS souffrent de dérèglements persistants dans leurs systèmes émotionnels (médiée par l'amygdale) et de stress (médiée par HHS). L'amygdale, qui est fortement innervée par les neurones sérotoninergiques, est connue pour être impliquée dans le traitement des émotions et des souvenirs associés. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} jouent un rôle central dans ces processus. Il a été démontré que l'augmentation dans le cortex préfrontal du nombre de récepteurs 5-HT_{2A} et la diminution de l'expression et / ou de la liaison du récepteur 5-HT_{1A} de l'hippocampe contribuent à la physiopathologie de l'affect négatif, de la dépression et du suicide. Cela a conduit plusieurs chercheurs à émettre l'hypothèse que les récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} exercent des effets opposés sur la régulation de l'humeur. On pense qu'un équilibre perturbé entre ces récepteurs contribue à la dépression, mais peut également être applicable pour les TUS. Étant donné que la restauration de cet équilibre est considérée comme nécessaire à l'action antidépressive, cela peut également être vrai pour le traitement des TUS. Une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) récemment publiée a révélé une diminution de la réactivité de l'amygdale

pendant un traitement aigu à la psilocybine, ce qui était associé à une augmentation de l'humeur positive chez des volontaires sains. De même, une étude sur les effets physiologiques et psychologiques de l'administration de psilocybine à faible dose chez des patients cancéreux en phase terminale a montré une forte réduction des traits d'anxiété. Ces phénomènes peuvent également être applicables pour la normalisation de l'hyperactivité de l'amygdale dans les TUS associée à une envie et une anxiété induite par la substance. Bien que les TUS et le cancer soient deux maladies totalement différentes, la psilocybine peut ainsi exercer des effets anxiolytiques à long terme chez l'homme, y compris chez les patients souffrant de TUS.

Les circonstances de stress chronique sont représentées par une dérégulation et une augmentation des niveaux de base de cortisol. Une étude de Ouellet-Morin et al. a montré que les enfants maltraités/victimes d'intimidation avaient des réponses de cortisol significativement plus faibles à un facteur de stress par rapport aux enfants qui n'étaient ni intimidés ni maltraités. De plus, chez ces enfants, des réponses plus faibles en cortisol étaient à leur tour associées à davantage de problèmes comportementaux et sociaux. L'adversité au début de la vie et le dysfonctionnement de l'axe HHS ont également été associés au trouble dépressif majeur et aux TUS, bien que les mécanismes précis ne soient pas encore totalement clairs. On suggère que l'activation du récepteur 5-HT dans l'hypothalamus induit la sécrétion de CRF et l'activation concomitante de l'axe HHS. Des études ont montré que la psilocybine pouvait également augmenter temporairement les niveaux de cortisol, d'ACTH, de prolactine et de thyrotropine, qui revenaient à la normale après 5 h. Bien qu'une augmentation des niveaux de cortisol semble contradictoire avec la réduction du stress, des études de Lupien et al. ont montré que le cortisol est nécessaire à l'apprentissage et à la mémoire chez l'homme. Un pic de cortisol induit par la psilocybine peut activer des réseaux cérébraux à grande échelle, qui sont des grappes de régions cérébrales interconnectées assurant une fonction cognitive bien définie. Les réseaux jouant un rôle clé dans les TUS impliquent le réseau du mode par défaut (MPD, dont le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur, l'hippocampe et le cortex pariétal inférieur), le réseau de contrôle exécutif (RCE, dont le cortex préfrontal dorsolatéral, les champs oculaires frontaux et cortex pariétal postérieur dorsal) et le réseau de saillance (RS, dont l'amygdale, l'insula, le cortex cingulaire antérieur et le striatum ventral). Ce modèle de triple réseau impliquant le RS, le MPD et RCE a été adapté par Sutherland et al. qui ont suggéré que le RS est important pour la commutation dynamique entre le MPD et RCE.

Lorsqu'il y a un pic de cortisol, le RS est immédiatement activé, afin de diriger l'attention vers le facteur de stress. Une étude publiée récemment par Kraehenmann et al. a révélé que la psilocybine diminuait la modulation induite par le stress de la connectivité de l'amygdale (une partie du RS) ce qui pourrait expliquer le potentiel de la psilocybine à chasser de l'esprit les émotions négatives. Cela peut également toucher la réaffectation de l'attention disponible à d'autres réseaux, comme le MPD et le RCE. Les données suggèrent que le MPD est activé dans les 100 minutes après l'administration de psilocybine. L'activation du MPD conduit à une phase introversive (diriger les pensées et les sentiments vers soi-même). Pendant cette période, le stress initial et les symptômes liés à l'anxiété et à la dépression provoqués par le sevrage peuvent être traités émotionnellement. Enfin, le RCE est activé et ceci se produit 60 à 90 minutes après l'apparition d'un facteur de stress. Le RCE permet de s'orienter vers des tâches externes et d'améliorer l'attention focalisée et la mémoire de travail.

III.3.2 – Rôle des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} dans la flexibilité cognitive et la compulsion

La flexibilité cognitive permet à un individu de changer de comportement en réponse aux changements environnementaux. Un tel désengagement du comportement en cours nécessite de multiples composantes cognitives de la prise de décision. Il est clair que la capacité à changer certains comportements est impérative pour résoudre les TUS. Plusieurs études ont montré que la psilocybine améliorait l'apprentissage de l'inversion chez les rats et les primates. Il est intéressant de noter que la rigidité comportementale est fortement modulée par les récepteurs 5-HT_{2A}. Il a été démontré que l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} altère la flexibilité comportementale en augmentant la persévérance, ce qui suggère que l'agonisme des Rc 5-HT_{2A} a un effet bénéfique sur la flexibilité comportementale. En effet, les récepteurs 5-HT_{2A} dans le cortex orbitofrontal facilitent l'apprentissage inversée. Le récepteur 5-HT_{1A} est également impliqué dans la flexibilité comportementale mais peut être limité pour restaurer la flexibilité lorsqu'il est altéré dans les modèles de maladie. La flexibilité comportementale dépend en outre du cortex préfrontal, de l'insula, des noyaux gris centraux, du cortex antérieur et du cortex pariétal postérieur. Puisque ces régions cérébrales sont des composants du RS et du RCE, respectivement, il est possible que la psilocybine augmente la flexibilité comportementale en réduisant le RS et en augmentant l'activité RCE. [25]

III.4 – Psilocybine et réponse génétique dans le trouble de l'usage de l'alcool

Les données actuelles comblent les principales lacunes dans les connaissances concernant la neurobiologie de la psilocybine en montrant que : 1- la psilocybine augmente la Connectivité Cérébrale Global (CCG) dans les zones sensorielles et la diminue dans les régions associatives ; 2- les changements induits par la psilocybine dans la CCG apparaissent au fil du temps, de l'administration à l'effet maximal ; 3) la stabilité intra-individuelle des effets induits par la psilocybine varie au fil du temps ; 4) la CCG de base est directement associée à l'étendue des changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale ; et 5) les changements induits par la psilocybine sont corrélés de façon temps-dépendant avec les modèles d'expression génique des Récepteurs 5-HT_{2A} (positif) et 5-HT_{1A} (négatif).

III.4.1 – Changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale et effets subjectifs : la psilocybine augmente la CCG dans les réseaux sensoriels et réduit la CCG dans les réseaux associatifs.

Le principal effet de la psilocybine sur la connectivité cérébrale globale à travers différents temps d'évaluation a révélé des différences significatives de connectivité globale entre la psilocybine et le placébo dans les zones corticales et sous-corticales (figure 16).

La comparaison des conditions psilocybine (Psi) et Placebo (Pla) montre que la psilocybine induit une hypo-connectivité dans les zones sous-corticales ainsi que les zones corticales bilatérales telles que le cortex préfrontal médiane et latéral, le cingulum, l'insula et la jonction temporo-pariétale. Par ailleurs, une hyper-connectivité significative est induite dans les zones sensorielles, en particulier le cortex occipital bilatéral. Une hyper-connectivité induite par la psilocybine a également été observée dans le gyrus temporal supérieur droit, le précuneus et le gyrus post-central gauche (figure 16A). Le modèle d'hypo-connectivité et d'hypo-connectivité induite par Psi apparait avec le temps. Des analyses ont montré que la psilocybine augmenterait les notes sur toutes les échelles d'évaluation des états de conscience modifiés par rapport au placebo (figure 16E). Comme prévu, les effets subjectifs de la condition placebo n'ont pas changé au fil du temps après l'administration de la substance. Dans la condition Psi, cependant, les effets subjectifs ont

augmenté d'un point de temps T1 à un point T3 avec des effets sur la CCG induits par la psilocybine (figure 16F).

La psilocybine induit aussi une désynchronisation des réseaux associatifs, tandis que les zones sensorielles présentent un signal partagé élevé à l'échelle cérébrale 70 minutes après l'administration, c'est-à-dire lorsque des effets psychédéliques prononcés sont présents. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse que ce modèle d'hyper-connectivité dans les régions sensorielles et d'hypo-connectivité dans les régions associatives est induit par différents hallucinogènes sérotoninergiques et peut donc sous-tendre l'état psychédélique. En outre, ces résultats vont de pair avec les résultats précédents rapportant une réduction du réseau de saillance et du réseau en mode par défaut après une perfusion de psilocybine. Par conséquent, les altérations induites par la psilocybine dans les régions sensorielles et associatives ne sont pas des mécanismes dissociables, mais résultent plutôt de perturbations liées au niveau des systèmes, c'est-à-dire un effet qui n'est pas limité à des zones cérébrales spécifiques. Il est donc probable qu'un traitement accru des informations sensorielles et une intégration réduite de ces informations en raison d'une diminution de l'intégrité du réseau associatif se traduisent par un état de conscience altéré, qui est ressenti comme des symptômes psychédéliques, comme le montrent les figures 16E et 16F.

III.4.2 – Les changements induits par la psilocybine dans la connectivité cérébrale globale apparaissent au fil du temps

Les effets subjectifs ont augmenté de T1 à T3 avec des différences significatives entre Pla et Psi à T2 et T3 (figure 16F). Avec les symptômes subjectifs, les changements induits par la psilocybine dans les zones hyper- et hypo-connectées augmentent avec le temps, avec un effet maximal à 70 minutes après l'administration (figure 16C). L'étude du modèle spatial des changements induits par la psilocybine par rapport au placebo à trois temps différents a révélé que la différenciation entre les régions sensorielles et associatives apparait au fil du temps avec des premières augmentations significatives de la connectivité principalement dans le cortex occipital droit 20 minutes après l'administration de la substance. 40 minutes après, l'hyper-connectivité dans les régions occipitales est plus prononcée et accompagnée d'une hypo-

connectivité dans les régions sous-corticales ainsi que dans le cortex cingulaire. À T3, les zones hyperconnectées comprennent également le gyrus pré- et post-central. L'hypoconnexion s'étend aux zones préfrontales et à l'insula antérieure. En outre, une corrélation significative entre l'hypo et l'hyper-connectivité entre les participants aux trois temps montre que les perturbations au niveau du système évoluent dans le temps.

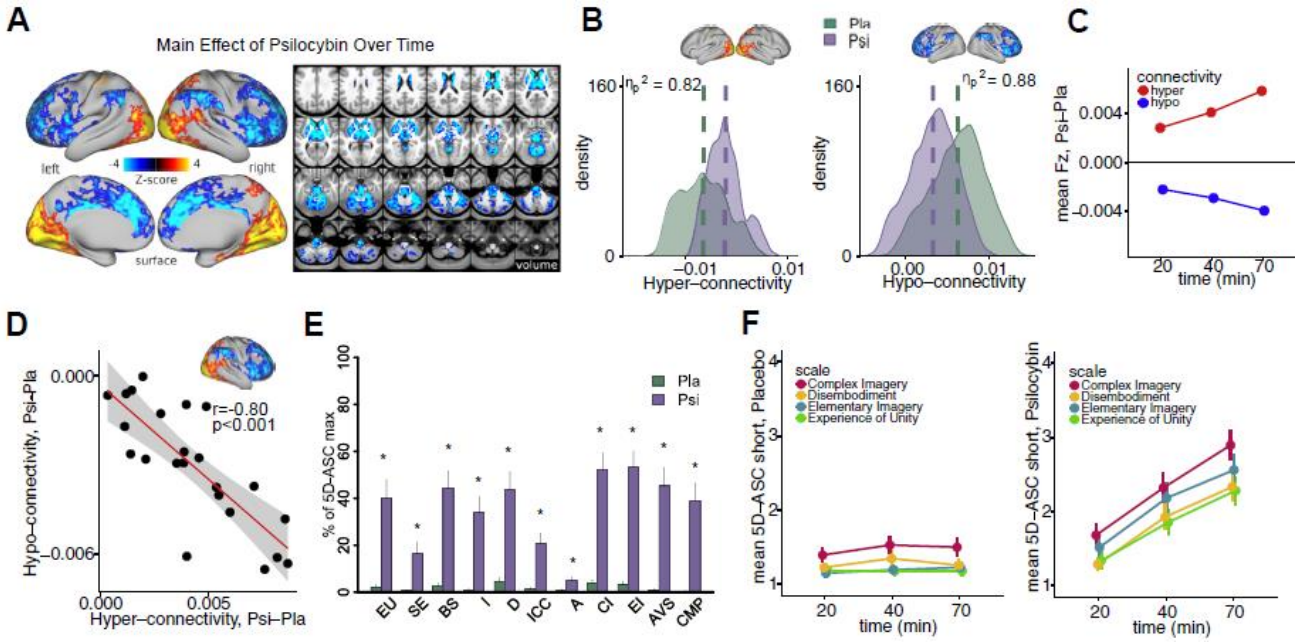


Figure 16. **La psilocybine (Psi) induit des changements dans la connectivité cérébrale globale et les effets subjectifs des substances.** (A) carte du Z-score pour l'effet principal de la condition Psi par rapport à la condition Pla au cours des temps d'évaluation. Les zones rouges / orange indiquent les régions où les participants présentaient une connectivité cérébrale globale plus forte dans la condition Psi, tandis que les zones bleues indiquent les régions où les participants présentaient une connectivité cérébrale globale réduite dans la condition Psi, par rapport à la condition Pla. (B) Les diagrammes de distribution montrent les distributions des valeurs de la force de connectivité (Fz) montrant une hyper- et une hypo-connectivité significative dans l'effet principal de la substance. Les lignes pointillées indiquent la force de connectivité moyenne (Fz) pour les zones hyper et hypo-connectées en moyenne. (C) Scores de changement des valeurs moyennes de Fz des conditions Psi et Pla montrant une hyper- et hypo-connectivité significative dans l'effet de la substance pour chaque point dans le temps. (D) Nuage de points montrant une corrélation négative significative entre les voxels hyper- et hypo-connectés à travers les sujets (points de données noirs) pour les scores de changement des conditions Psi-Pla. (E) Effets subjectifs induits par la substance évalués rétrospectivement (360 minutes après l'administration de la substance). Les effets ont été évalués avec le Questionnaire sur les états de conscience modifiée en 5 dimensions (5DASC). (F) scores d'effets subjectifs moyen dans les conditions Pla et Psi évalués après chaque

balayage (n = 22). A = anxiété ; AVS = synesthésie audiovisuelle ; BS = état de béatitude ; CI = imagerie complexe ; CMP = changement du sens des percepts ; D = désincarnation ; EI = imagerie élémentaire ; UE = expérience d'unité ; I = perspicacité ; ICC = contrôle et cognitions altérées ; SE = expérience spirituelle.

III.4.3 – Effets intra-individuels induits par la psilocybine au fils du temps/ La stabilité intra-individuelle des effets induits par la psilocybine varie avec le temps.

En étudiant la stabilité intra-individuelle de la CCG, on démontre d'abord que la corrélation intra-individuelle entre les différents scans de la condition placébo est élevée et ne dépend pas du délai entre les scans. Deuxièmement, on démontre que l'association intra-individuelle entre les scans de la condition psilocybine reste élevée à T1 mais diminue avec le temps et les effets subjectifs apparaissant. Comme les effets subjectifs, on démontre que les altérations induites par la psilocybine dans la CCG sont plus stables pour des mesures plus proches dans le temps, indiquant que les effets subjectifs ainsi que neuronaux induits par la psilocybine changent de modèle entre l'administration et les effets les plus élevés.

III.4.4 – La connectivité cérébrale globale de base est associée à l'ampleur des changements induits par Psi dans le GBC.

Bien que l'hypothèse selon laquelle les effets subjectifs induits par la psilocybine dépendent des facteurs de personnalité de base ait été émise, le lien entre la CCG de base et l'ampleur des changements induits par la psilocybine n'a pas encore été étudiée. Par conséquent, la connectivité fonctionnelle de base pourrait être un marqueur prédictif individuel de la force des effets induits par la psilocybine. L'étude de la connectivité de base avant le traitement pourrait donc contribuer à une approche de médecine personnalisée dans le cadre d'une thérapie par les psychédéliques.

II.4.5 – Les changements induits par La psilocybine dans la connectivité cérébrale globale sont principalement corrélées aux cartes d'expression des gènes corticaux HTR2A, HTR1A et HTR7.

Pour explorer la pharmacologie des récepteurs à la psilocybine chez l'homme, nous avons utilisé les cartes de z-score des effets de la psilocybine par rapport aux placébos à chaque instant et avons corrélé ces cartes avec des cartes d'expression génique des récepteurs que la psilocybine stimule. Les changements induits par la psilocybine dans la CCG sont positivement corrélés à l'expression de HTR2A (figure 17), indiquant que ces changements correspondent au profil d'expression des gènes codant pour le récepteur 5-HT_{2A}. Ceci est conforme aux rapports précédents identifiant l'activité agoniste du récepteur 5-HT_{2A} comme un mécanisme indispensable des effets psychédéliques des hallucinogènes sérotoninergiques. Semblables aux résultats obtenus après l'administration de LSD, les altérations induites par la psilocybine dans la CCG ont également montré une forte corrélation inverse avec le profil d'expression du gène HTR7. Il n'y a actuellement aucune preuve que le récepteur 5-HT_7 contribue aux effets des psychédéliques. La corrélation entre les changements de la CCG et le profil d'expression des gènes HTR7 pourrait être expliquée par l'association négative entre le profil d'expression de HTR2A et HTR7 et / ou une corrélation positive entre l'expression de HTR1A et HTR7 (figure 17A). La psilocybine, similaire au LSD, peut antagoniser le récepteur 5-HT_7. Il est possible que l'interaction entre l'activation du récepteur 5-HT_{1A} et la répression du récepteur 5-HT_7 stimulateur empêche une réponse de ces neurones à la psilocybine. Cependant, de futures études sont nécessaires pour déterminer le rôle du récepteur 5-HT_7 dans les états psychédéliques induits. En plus du récepteur 5-HT_{2A}, le récepteur 5-HT_{1A} - soit directement, soit par interaction fonctionnelle avec les récepteurs 5-HT_{2A} - s'avère moduler les symptômes induits par la psilocybine chez l'homme et l'animal. Chez l'homme, le traitement en amont avec la Buspirone un agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A} a réduit les symptômes subjectifs de la psilocybine, et les diminutions du flux sanguin cérébral par régions, induites par la psilocybine semblent refléter la neuromodulation des récepteurs 5-HT_{1A}. Fait intéressant, l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} conduit à l'excitation des neurones pyramidaux, tandis que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} conduit à l'inhibition de l'activité des cellules pyramidales. Ce mécanisme opposé est bien en ligne avec nos résultats montrant une corrélation positive entre l'expression du gène HTR_{2A} et les changements induits par la psilocybine dans la CCG et,

dans le même temps, une corrélation négative avec HTR_{1A}. Même si HTR_{2C} est fortement lié à HTR1A, la corrélation entre l'expression de HTR_{2C} et les altérations de la connectivité fonctionnelle est faible. Les études animales sur le rôle du récepteur 5-HT_{2C} dans les états psychédéliques ont produit des résultats contradictoires. Il est possible que de fortes doses de psilocybine soient nécessaires pour activer le récepteur 5-HT_{2C}. Dans cet ensemble de données, cela peut être reflété par l'augmentation de la corrélation entre l'expression HTR_{2C} et les altérations de la connectivité fonctionnelle au fil du temps. Cependant, cette hypothèse doit être testée dans de futures études. En général, les relations entre l'abondance des protéines et les niveaux d'expression de l'ARN dans le cerveau humain dépendent d'une cyto-architecture et ont une fonction différente selon les régions. Il faut donc être prudent lors de la déduction des densités de récepteurs à partir des niveaux d'expression génique. Cependant, les densités des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, évaluées par imagerie moléculaire in vivo chez l'homme, montrent une correspondance moyenne à forte à travers le cortex avec les niveaux d'expression HTR_{1A} et HTR_{2A} post-mortem. En étudiant la relation en fonction du temps entre les profils d'expression des gènes des récepteurs et les changements induits par la psilocybine dans la connectivité fonctionnelle, on observe une augmentation de la corrélation spatiale au fil du temps, reflétant potentiellement un effet similaire à une relation dose-réponse. En outre, nous montrons que la différence entre les deux coefficients de corrélation d'intérêt (HTR_{2A}-HTR_{1A}) augmente et que les distributions des coefficients de corrélation pour tous les profils d'expression génique disponibles et les changements de CCG induits par la psilocybine s'élargissent avec le temps. Cela indique également que la similitude et la différence entre les modèles d'expression génique et les changements de GBC deviennent plus robustes au fil du temps. Ceci est répété lorsqu'on réussit à corréler des effets individuels induits par la psilocybine avec les profils d'expression des gènes HTR_{2A} et HTR_{1A}. Ces résultats montrent donc l'implication des systèmes récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} comme principaux mécanismes d'action de la psilocybine chez l'homme. [28].

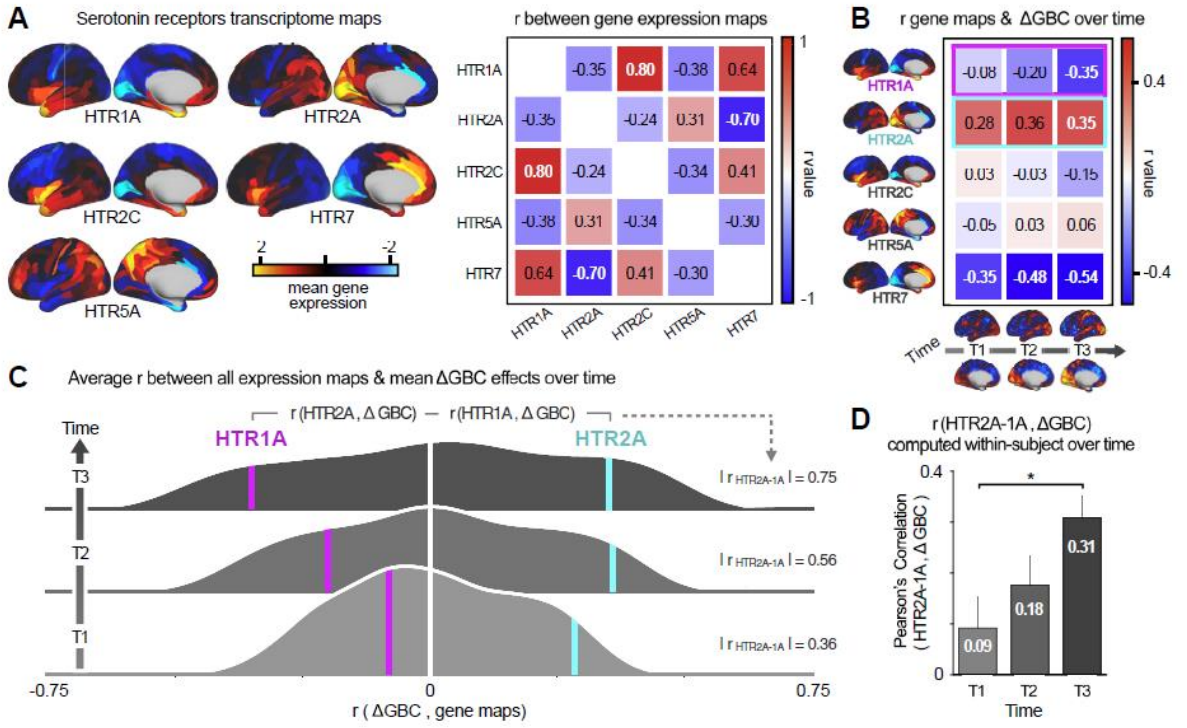


Figure 17. Corrélation entre les changements induits par la psilocybine (Psi) dans la connectivité cérébrale globale (GBC) et la topographie de l'expression des gènes corticaux au fil du temps. (A) Les cartes cérébrales illustrent les niveaux d'expression moyenne des gènes corticaux dans l'hémisphère gauche (vue latérale et médiale) pour 5 gènes de récepteurs d'intérêt. Sur la droite, les corrélations (r de Pearson) entre les cartes d'expression génique sont montrées. (B) Les cartes cérébrales sur l'axe y représentent les niveaux d'expression des gènes corticaux ; voir panneau (A). Les cartes cérébrales sur l'axe des x montrent les cartes de z-score sans seuil pour la condition Psi > la condition Pla au moment 1 (T1), T2 et T3. Les zones rouge / orange indiquent les régions où les participants ont présenté une CCG plus forte dans la condition Psi, tandis que les zones bleues indiquent les régions où les participants ont présenté une réduction du CCG dans la condition Psi, par rapport à la condition Pla. Les valeurs sont les coefficients de corrélation respectifs (r de Pearson) entre les cartes de z-score et les cartes d'expression génique. Toutes les corrélations étaient significatives. (C) L'histogramme représente la corrélation entre toutes les cartes d'expression génique et la carte de z-score sans seuil pour la condition Psi > Pla aux T1, T2 et T3. Les lignes colorées mettent en évidence les cartes d'expression des gènes HTR1A et HTR2A. (D) Barplot représente la différence moyenne (HTR_{2A} - HTR_{1A}) des valeurs de corrélation (Pearson's r) entre la condition Psi de chaque individu > Carte Pla à T1, T2 et T3 et la carte d'expression des gènes HTR2A et HTR1A. n = 23.

III.5 – Quelques études cliniques

III.5.1 – Etude 1 : Arrêt et réduction de la consommation et de l'abus d'alcool après utilisation de psychédéliques par Albert Garcia-Romeu et al.

A- Matériels et méthodes

- ✓ Cette étude transversale anonyme en ligne a été menée d'octobre 2015 à août 2017. Le recrutement des volontaires s'est fait sur les réseaux sociaux et visait des personnes qui avaient « surmonté leur dépendance à l'alcool ou aux drogues après avoir consommé des psychédéliques ».
- ✓ Les critères d'inclusion étaient : avoir au moins 18 ans ; être capable de parler, lire et écrire, avoir répondu auparavant aux critères du DMS-5 pour le trouble de l'usage de l'alcool et avoir utilisé un psychédélique classique suivi d'une réduction ou d'un arrêt de la consommation d'alcool. L'étude a été approuvée par un comité d'examen institutionnel de la Johns Hopkins University School of Medicine. Les participants ont donné leur consentement en choisissant de répondre au sondage.
- ✓ Les données ont été recueillis, l'enquête a évalué rétrospectivement la consommation d'alcool des participants avant et après l'expérience psychédélique à laquelle ils attribuaient l'arrêt ou la réduction de leur consommation (qu'on appellera ci-après « expérience psychédélique de référence »). Cela comprenait des éléments évaluant la détresse liée à la consommation d'alcool avant l'expérience psychédélique de référence, la durée globale de l'abus d'alcool, l'utilisation de traitements pour le trouble de l'usage de l'alcool, l'âge de la première consommation d'alcool et la présence d'autres maladies mentales. Les participants ont également fourni des informations détaillées sur leur expérience psychédélique de référence y compris la substance psychédélique utilisée, la dose etc.
- ✓ Les symptômes de sevrage après l'expérience psychédélique de référence ont été évalués par rapport aux tentatives précédentes de réduire ou d'arrêter la consommation d'alcool. Les participants ont complété deux

versions du test d'identification des troubles liés à la consommation d'alcool (AUDIT-C), de la liste des symptômes des troubles liés à la consommation d'alcool du DMS-5 et du questionnaire sur le besoin d'alcool (AUQ). Dans la première, on leur demandait de caractériser leur consommation d'alcool dans l'année précédant leur expérience psychédélique de référence. Dans la seconde, ils ont répondu sur leur consommation d'alcool depuis l'expérience psychédélique de référence.

- ✓ On a utilisé comme outils d'évaluation dans cette étude : L'AUDIT-C, Liste des symptômes des troubles liés à la consommation d'alcool du DSM-5, l'AUQ et le Questionnaire sur l'expérience mystique (MEQ30) (cf. annexe)

B- Résultats

- ✓ **Caractéristiques des participants** : L'échantillon final comprenait 343 personnes adultes. Les psychédéliques classiques les plus couramment utilisés étaient le LSD et la psilocybine, qui avaient tous les deux une moyenne de deux à cinq utilisations au cours d'une vie.

- ✓ **Consommation d'alcool, traitement et santé mentale avant l'expérience psychédélique** : Avant leur expérience psychédélique de référence, la plupart des participants (72%) répondaient aux critères d'un TUA sévère. Dans l'ensemble les participants ont obtenu une moyenne de 7,3 pour les symptômes du DMS-5 du TUA au cours de l'année précédant l'expérience psychédélique de référence. Le score moyen de consommation d'alcool sur l'AUDIT-C était de 8,5 ce qui correspondait à des grands buveurs avant leur expérience psychédélique de référence. De plus, les participants avaient un problème d'alcoolisme depuis environ sept ans, buvaient depuis l'âge de 15 ans et rapportaient un degré d'anxiété modéré à élevé lié à leur consommation d'alcool. De plus, la plupart des participants (68%) n'avaient pas reçu de traitement pour leur consommation d'alcool avant l'expérience psychédélique de référence.

- ✓ **Expérience psychédélique de référence** : Environ trois quart de l'échantillon a déclaré avoir utilisé soit de la psilocybine soit du LSD. La plupart des participants ont déclaré avoir utilisé une dose modérée (54%) ou élevé (29%) et qu'il s'était écoulé un an depuis leur expérience. Bien que peu de participants aient l'intention de changer leur consommation d'alcool via l'expérience psychédélique de référence, 28% des participants ont déclaré que cette expérience avait contribué à un changement de leurs valeurs ou de priorités dans leur vie, ce qui était la façon la plus communément citée selon laquelle l'expérience avait contribué à changer leur consommation d'alcool. Les participants ont également noté des changements d'orientation associés à la prise de psychédéliques par rapport à l'avenir, de sorte que les avantages à long terme l'emportent sur les désirs immédiats (17%), et une confiance accrue en leur propre capacité à s'abstenir (16%) parmi les moyens les plus importants dont l'expérience psychédélique de référence a facilité le changement dans l'abus d'alcool. On note une moyenne de 67% du score maximum au MEQ30. De plus, environ 39% de l'échantillon avait une « expérience mystique complète. La majorité de l'échantillon (51%) a évalué l'expérience psychédélique de référence parmi les cinq expériences les plus significatives spirituellement de leur vie, et 79% ont déclaré que leur sentiment de bien-être ou de satisfaction à l'égard de la vie avait augmenté.

- ✓ **Effets indésirables** : Une grande majorité des participants (89%; n = 305) n'ont signalé aucun effet indésirable persistant de la drogue au-delà de la phase aiguë à partir de leur expérience psychédélique de référence, 6% (n = 21) ont déclaré ne pas savoir s'il y avait des effets indésirables persistants, et 5% (n = 17) ont signalé des effets indésirables persistants qui ont été évalués comme non graves ou légèrement graves (p. ex. anxiété, maux de tête) par les deux tiers de ceux qui ont signalé des effets indésirables persistants potentiels. Seules deux personnes parmi ces 38 ont signalé des effets indésirables d'une extrême gravité, décrits dans le langage des participants comme des « crise de panique ; crise spirituelle et existentielle

» et « perte de la capacité de penser clairement et une mémoire significativement altérée qui est indescriptible.

- ✓ **Symptômes du sevrage alcoolique** : Plusieurs symptômes de sevrage alcoolique ont été approuvés par au moins la moitié de l'échantillon après l'expérience psychédélique de référence, notamment le besoin impérieux (58%), la dépression (58%), l'anxiété (55%), l'irritabilité (55%) et l'agitation (52%). Malgré ces symptômes de sevrage, de nombreux participants (37 à 69%) ont déclaré que ces symptômes étaient « beaucoup moins graves » après leur expérience psychédélique de référence par rapport aux tentatives précédentes de réduire leur consommation d'alcool. Le besoin impérieux en particulier semble être atténué chez ceux qui avaient déjà éprouvé ce symptôme de sevrage, 69% de ces personnes rapportant que leur besoin impérieux était beaucoup moins fort après l'expérience psychédélique de référence comparée aux tentatives précédentes de réduire ou d'arrêter la consommation d'alcool.

- ✓ **Consommation d'alcool après l'expérience psychédélique** : Presque tous les participants ont déclaré avoir considérablement réduit ou arrêté de boire de l'alcool depuis leur expérience psychédélique de référence, comme en témoigne la moyenne actuelle de 4,3 verres par semaine (ET = 10,2), en baisse par rapport à une moyenne de 25,5 (ET = 21,5) verres par semaine avant l'expérience psychédélique de référence. De même, les scores AUDIT-C ont diminué de 5,8, on est passé d'une moyenne de 8,5 (ET = 2,2) avant l'expérience psychédélique de référence à 2,7 (ET = 2,5) par la suite, indiquant que de nombreux participants n'étaient plus au-dessus du seuil, donc considéré comme buveurs à risque au moment de l'enquête. 83% des participants ne répondaient plus aux critères d'un TUA au moment de l'enquête, avec une moyenne de 1,0 (ET = 2,1) aux symptômes du DSM-5 depuis l'expérience psychédélique de référence. De petites proportions de participants répondaient toujours aux critères d'un trouble de l'usage de l'alcool léger (9%), modéré (4%) et sévère (5%). Tous les tests de Wilcoxon

des variables appariées de la consommation d'alcool avant et après l'expérience psychédélique de référence ont montré des réductions significatives dans les scores AUDIT-C, la liste totale des symptômes, les scores AUQ et le nombre de boissons par semaines.

- ✓ Les coefficients de corrélation de Pearson ont révélé que le score de changement AUDIT- C était corrélé de façon positive à la dose de substance psychédélique, à l'intensité des expériences mystiques aiguës, aux évaluations de l'expérience personnelle, aux scores pré AUDIT-C, à l'intensité de la détresse alcoolique et aux nombres de symptômes du TUA avant l'expérience et aux nombres d'années d'alcoolisme.

C- Discussion

Les résultats indiquent que, dans certains cas, l'usage naturel de psychédélique hors d'un contexte de traitement entraine une diminution forte et durable de l'abus d'alcool. Cette enquête n'a pas été conçue pour déterminer la fréquence à laquelle de tels résultats se produisent après une consommation de psychédélique, mais elle fournit une description détaillée de ces cas suggérant un potentiel de changement considérable. La plupart des participants présentaient des critères DMS-5 se rapportant à un TUA sévère l'année précédant l'expérience psychédélique de référence. Depuis cette expérience, seul un très petit pourcentage répond encore aux critères d'un TUA sévère, la grande majorité ne répondant plus aux critères d'un TUA. Les résultats ont montré des diminutions statistiquement significatives du nombres de boisson par semaine, des scores AUDIT-C et des envies AUQ.

Bien que seulement 10% des participants aient déclaré une intention explicite de changer leur comportement de consommation d'alcool dans leur expérience psychédélique de référence, il est possible que de façon générale cette expérience ait entraîné des changements dans le comportement de consommation d'alcool chez cet échantillon de gros buveurs. De plus, ces changements semblent être durables et associés à des gains fonctionnels plus larges. Plus précisément les trois quarts des participants ont déclaré des

améliorations dans leurs relations personnelles, l'alimentation, l'exercice physique et le travail après leur expérience psychédélique de référence.
On a émis l'hypothèse d'un certain nombre de mécanismes psychologiques des psychédéliques visant à réduire l'abus d'alcool dont une diminution du besoin impérieux, de l'anxiété, de l'humeur dépressive, y compris des effets de type spirituel et mystique, une augmentation de l'efficacité personnelle et de la motivation à changer. Le besoin impérieux était le symptôme de sevrage alcoolique le plus fréquemment rapporté dans cet échantillon et plus de deux tiers des participants ayant éprouvé un besoin impérieux l'ont évalué comme étant beaucoup moins grave après l'expérience psychédélique de référence par rapport aux tentatives précédentes de réduire la consommation d'alcool.
On a longtemps pensé que la spiritualité jouait un rôle important dans la guérison du TUA et a même été présenté comme un facteur protecteur de l'abus d'alcool. Il a été démontré que la spiritualité et la pratique religieuse sont en corrélation avec l'abstinence dans la récupération du trouble de l'usage de l'alcool.

Cette étude a plusieurs limites : les résultats sont limités en raison d'une auto-sélection des participants, d'un biais de sélection basé sur le volontariat, de la nature rétrospective des données qui sont sujets à un biais de mémoire. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée car les données ont été collectées via une enquête en ligne, et ni les détails concernant l'expérience psychédélique de référence ni la véracité des informations sur la consommation d'alcool ne peuvent être vérifiés. On ne peut pas traiter de l'efficacité de la rémission du trouble de l'usage de l'alcool associé aux psychédéliques car les taux de rémissions sans psychédéliques n'ont pas été évalués. De même les taux d'augmentation de la consommation d'alcool n'ont pas été évalués car l'étude a été menée sur un échantillon d'individus sélectionnés pour avoir eu une réduction de leur consommation d'alcool à la suite d'une expérience psychédélique. Dans certains cas les participants n'ont signalé qu'une réduction temporaire de l'abus d'alcool comme ça pourrait être le cas avec des traitements conventionnels et conformément aux données des

premiers essais clinique sur le LSD. Pour finir les résultats de l'étude ne pourraient pas être généralisés à toutes les populations car la plupart des participants étaient des hommes caucasiens. [29]

III.5.2 – Etude 2 : Traitement de la dépendance à l'alcool par la psilocybine : une étude de validation de concept par Michael P Bogenschutz et al.

A- Matériels et méthodes

- ✓ Cette étude a été menée à l'intérieur d'un seul groupe d'individus. Les participants ont reçu pendant 12 semaines, au cours de 14 séances dont 2 séances ouvertes, deux doses de psilocybine : la 1ere après 4 semaines de traitement psychosocial et la 2ème après 8 semaines. Les données des résultats ont été recueillies au bout de 36 semaines.
- ✓ Echantillons : âge 25 – 65 ans, diagnostiqués alcoolodépendants selon le DMS-IV, avec au moins deux jours de forte consommation au cours des 30 derniers jours, pas de traitement en cours, pas de maladie associée. Les participants devaient être abstinents et pas en cours de sevrage lors des séances d'administration de psilocybine.
- ✓ L'intervention psychosociale comprenait un total de 12 séances : 7 séances de thérapie de renforcement de la motivation (MET : une approche structurée utilisant les principes de l'entretien motivationnelle), 3 séances de préparation et 2 séances de débriefing.
- ✓ 1ère session : administration de psilocybine à 0,3 mg/kg
  2ème session : administration de 0,4 mg/kg de psilocybine sauf refus des participants ayant rapporté des effets secondaires à la 1ère dose.

- ✓ Analyses statistiques : Les analyses statistiques de cette étude étaient principalement descriptives et deux hypothèses ont été testées. Pour tester les changements dans les habitudes de consommation d'alcool (pourcentage de jours de forte consommation d'alcool et pourcentage de jours de consommation d'alcool), les conséquences de cette consommation d'alcool et les résultats psychologiques, les scores à différents points de

suivi ont été comparés aux valeurs de base et de la semaine 4 à l'aide du test-t apparié. Le résultat principal de la consommation d'alcool était le pourcentage de jours de forte consommation d'alcool, et le principal contraste était la valeur initiale par rapport aux semaines 5 à 12.

B- Résultats

- ✓ **Participants** : Au total, 70 personnes ont été sélectionnées, dont 10 personnes incluses dans l'étude. Les participants étaient quatre femmes et six hommes souffrant de dépendance à l'alcool au DSM-IV. La moyenne d'âge était de 40,1 ans et la durée moyenne de dépendance était de 15,1 années. Les participants avaient une moyenne de 5 aux critères de dépendance. 8 sur 10 présentaient des signes de dépendance physique (tolérance ou sevrage), mais aucun n'avait de symptômes de sevrage nécessitant un traitement pendant l'essai.
- ✓ **Exposition au traitement et suivi** : 10 participants ont terminé la première session sur la psilocybine. Sur les 7 participants ayant terminé la deuxième sessions 6 ont reçu 0,4 mg / kg de psilocybine et sont inclus dans l'analyse des effets de la deuxième séance. L'un d'eux a reçu 0,3 mg / kg de psilocybine en raison du respect des critères d'une « expérience mystique complète » lors de la première séance. Neuf participants ont terminé toutes les évaluations de suivi et sont inclus dans les analyses des résultats. Un participant a interrompu sa participation peu de temps après la première séance de psilocybine et n'a pas fourni de données de résultats utilisables.
- ✓ **Résultats cliniques** : Le pourcentage de jours de forte consommation d'alcool a diminué au cours des semaines 5 à 12 par rapport au départ [différence moyenne (ET) = 26,0 (22,4), IC à 95% 8,7 à 43,2] et a également diminué par rapport aux semaines 1 à 4 (pendant le traitement psychosocial mais avant la psilocybine) [différence moyenne (ET) = 18,2 (20,0), IC à 95% 2,8–33,5]. Le pourcentage de jours de consommation d'alcool a également diminué au cours des semaines 5 à 12 par rapport au départ [différence moyenne (ET) = 27,2 (23,7), IC à 95% 9,0 à 45,4] et par rapport aux semaines

1 à 4 [différence moyenne (ET) = 21,9 (21,8), IC à 95% 5,1 à 38,6]. La figure 18 illustre le changement du pourcentage de jours de forte consommation d'alcool et du pourcentage de jours de consommation d'alcool au cours de l'étude. L'amélioration n'est pas statistiquement significative au cours des 4 premières semaines, lorsque les participants n'ont pas encore reçu la psilocybine. Après la première séance de psilocybine, le pourcentage de jours de forte consommation et le pourcentage de jours de consommation d'alcool sont nettement inférieurs à la valeur de référence à tous les points. Une amélioration significative par rapport à la ligne de base et/ou par rapport à la semaine 4 est notée à plusieurs moments concernant les conséquences de la consommation d'alcool, le besoin impérieux, l'auto-efficacité et la motivation (tableau III).

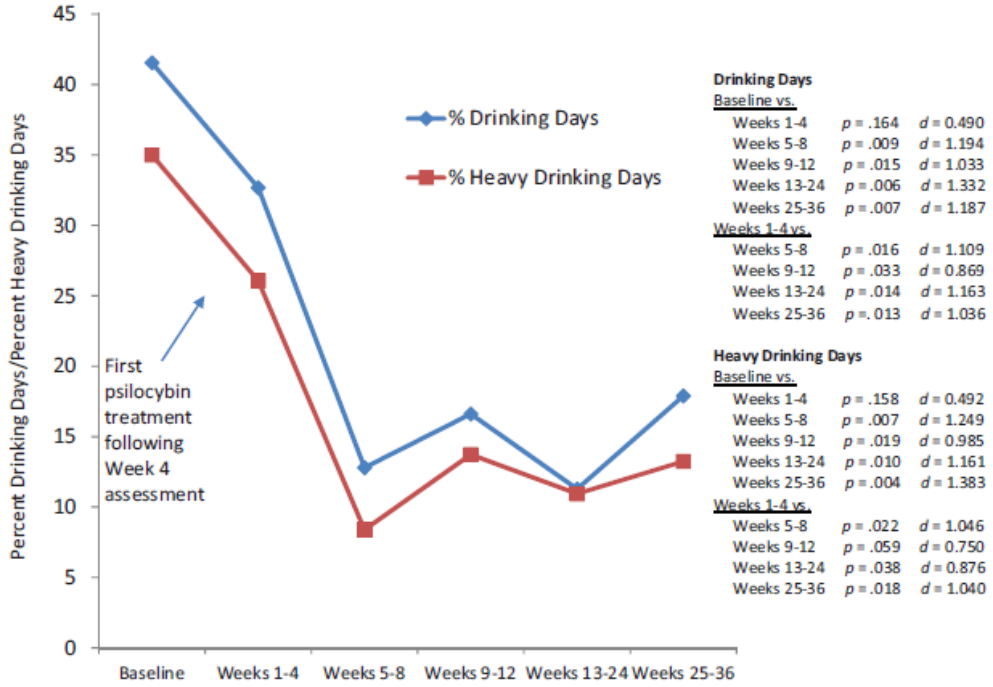


Figure 18. Résultats de la consommation d'alcool et taille des effets. Les moyennes indiquées concernent toutes les données disponibles (n = 10 au départ, n = 9 à tous les autres moments). Les valeurs p proviennent de tests t appariés.

Tableau III : Corrélations entre les effets aigus et les changements dans la consommation d'alcool, le besoin impérieux et l'auto-efficacité (n = 9).

	PDD	PHDD	PACS	AASE
	(wk. 8 – wk. 4)	(wk. 8 – wk. 4)	(wk. 5 – wk. 4)	(wk. 5 – wk. 4)
HRS Intensity	$r = -.844$	$r = -.763$	$r = -.823$	$r = .753$
(wk. 4)	$p = .004$	$p = .017$	$p = .006$	$p = .019$
MEQ total	$r = -.885$	$r = -.852$	$r = -.810$	$r = .762$
(wk. 4)	$p = .002$	$p = .004$	$p = .008$	$p = .017$
G-ASC	$r = -.838$	$r = -.893$	$r = -.654$	$r = -.555$
(wk. 4)	$p = .005$	$p = .001$	$p = .056$	$p = .121$

PDD: Percent Drinking Days; PHDD: Percent Heavy Drinking Days; PACS: Penn Alcohol Craving Scale; [4]AASE = Alcohol Abstinence Self-Efficacy Confidence score; HRS: Hallucinogen Rating Scale Intensity score; MEQ: Mystical Experience Questionnaire; G-ASC: Altered States of Consciousness Scale summary score.

C- Discussion

Dans l'ensemble, la réponse de nos participants dépendant à l'alcool au traitement par la psilocybine était qualitativement similaire à celle qui a été rapportée dans d'autres échantillons (Hasler et al., 2004 ; Griffiths et al., 2006, 2011 ; Grob et al., 2011). Les effets indésirables liés aux médicaments étaient transitoires et légers. Cependant, la réponse subjective était très variable parmi les participants à cette étude et numériquement plus faible en moyenne pour certaines des mesures que celle rapportée chez des volontaires normaux à des doses comparables (Griffiths et al., 2011). Cela concorde avec les observations faites à partir des années 1950 selon lesquelles les alcooliques avaient tendance à avoir besoin de doses plus élevées de LSD pour un effet important. Nos résultats suggèrent que certains patients dépendants à l'alcool sont relativement insensibles aux effets de la psilocybine, bien que des échantillons plus grands soient nécessaires pour le confirmer. L'absence de différences significatives entre les doses de 0,3 mg/kg et 0,4 mg/kg est probablement due à la petite taille de l'échantillon (n = 6) et/ou aux réponses idiosyncratiques chez un petit nombre de participants. Les participants ont montré une amélioration significative de la consommation d'alcool, avec d'importantes améliorations avant et après, notamment des changements psychologiques significatifs liés à la consommation d'alcool. Surtout, une grande partie de l'amélioration est survenue après l'administration de psilocybine,

moment auquel les participants avaient déjà reçu 4 semaines de traitement psychosocial et 4 à 6 heures d'évaluation. De plus, de fortes corrélations ont été observées entre les mesures de l'intensité des effets aigus de la drogue et les résultats cliniques. Bien que le changement dans la consommation d'alcool ait été corrélé à la qualité mystique de l'expérience, il était également associé aux évaluations d'autres effets aigus. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour déterminer s'il existe des caractéristiques particulières de l'expérience aiguë de la psilocybine qui prédiraient un bénéfice thérapeutique dans les troubles liés à la consommation d'alcool. [30].

Bien qu'elle démontre clairement sa faisabilité, cette étude présente des limites, notamment la petite taille de l'échantillon, l'absence de groupe témoin ou de mise en aveugle et l'absence de vérification biologique de la consommation d'alcool. En raison de ces limites, il n’est pas possible de séparer sans équivoque les effets de l’attention, du traitement psychosocial, du temps, les effets de l’attente lié à la connaissance du traitement qu’on reçoit ici la psilocybine ; des effets spécifiques de la psilocybine. Cependant les changements observés dans le temps, et la relation entre l’intensité de la réponse observée et les améliorations cliniques appuient l’hypothèse que la psilocybine peut produire des bénéfices dans le trouble lié à l’usage de l’alcool lorsqu’elle est administrée dans des conditions contrôlées à un échantillon de patients soigneusement sélectionné et selon un protocole bien établi.

CONCLUSION

Dans ce travail nous avons aborder le traitement du trouble de l'usage de l'alcool par une thérapie psychédélique et plus précisément par la psilocybine qui est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques, appartenant à la classe des hallucinogènes classiques. De ces études, on constate que le principal facteur prédictif d'une réponse aux psychédéliques est l'intensité de l'expérience psychédélique aiguë [31]. Il semble important de noter que plusieurs facteurs pourraient moduler la qualité d'une séance psychédélique : l'environnement dans lequel se déroule la séance, le protocole de l'expérience, la dose de psychédélique administrée. Le lien entre les agonistes des récepteurs 5-HT_{2A} et l'efficacité des psychédéliques dans les troubles addictifs n'est pas complètement établi, mais on pourrait émettre l'hypothèse qu'une diminution des symptômes dépressifs et anxieux pourrait aider dans l'amélioration des troubles addictifs. Il est important de noter que les agonistes des récepteurs 5-HT_{2A} peuvent stimuler le système dopaminergique, notamment les voies mésolimbiques et mésocorticales, mais aussi dans le striatum ventral chez l'homme. Cette action sur le système dopaminergique pourrait contribuer à l'efficacité de la psilocybine dans les troubles addictifs. Une autre hypothèse qui pourrait rendre compte du lien entre l'intensité globale de l'expérience et son efficacité clinique sans distinction entre les troubles addictifs et psychiatriques pourrait être l'altération de la conscience provoquée par le système sérotoninergique. L'utilisation de psychédéliques inverserait temporairement le processus d'intégration et de ségrégation de réseau qui caractérisent le développement du cerveau. Cette «régression» faciliterait à son tour l'ouverture d'esprit et la flexibilité cognitive nécessaires à l'amélioration clinique des patients atteints de troubles addictifs. Une autre explication est une variabilité d'expression intra-individuelle pour les récepteurs 5-HT_{2A}. Les études d'imagerie cérébrale ont également permis de détecter certains facteurs prédictifs de réponse aux psychédéliques. Ce résultat pourrait être similaire aux résultats obtenus après une thérapie électro-convulsive, dans laquelle l'intégrité du réseau en mode par défaut est diminuée de manière aiguë et augmentée en post-aigu. Ce résultat pourrait ainsi suggérer un mécanisme de «reset» provoqué par les psychédéliques, dans lequel une désintégration du réseau MPD est suivie d'une réintégration de ce réseau avec un fonctionnement normal. De plus, la gravité du trouble lié à l'usage de substances pourrait être prédictive d'une meilleure réponse psychédélique. Cette différence pourrait s'expliquer, d'une part, par des mécanismes

psychologiques spécifiques mis en jeu dans l'usage de psychédélique, tels qu'une efficacité personnelle accrue et une motivation à changer, ainsi qu'une diminution du besoin impérieux, conduisant à une réduction de la consommation d'alcool. Il semble aussi possible que la psilocybine puisse posséder certaines propriétés intrinsèquement anti-addictives. Les effets spécifiques des psychédéliques sur le TUA pourraient être médiés par une modification du traitement émotionnel et la cognition sociale qui constituent des facteurs de risque bien décrits de rechute. Tous ces études ont malheureusement plusieurs limites. Le premier est le faible nombre de participants inclus dans l'étude diminuant ainsi la puissance des différentes analyses statistiques. Deuxièmement, ces études ont également utilisé les mêmes populations de personnes, ce qui rend difficile la généralisation des résultats. Troisièmement, certaines études étaient des enquêtes rétrospectives en ligne, ce qui pouvait entraîner un biais de mémoire. Des études avec des méthodologies très différentes ont été incluses dans ce travail, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus [32]. En conclusion, on peut avancer que l'efficacité des psychédéliques a été démontrée dans certains troubles psychiatriques et addictifs, mais tous les patients n'ont pas répondu à ces traitements. L'intensité de l'expérience psychédélique aiguë, principalement imputable à l'action du système sérotoninergique, était le principal facteur prédictif de la réponse. Cette association pourrait s'expliquer par la présence d'un chevauchement des deux mécanismes d'action, impliquant l'agoniste des récepteurs 5-HT2A, qui peut rendre compte de l'efficacité clinique et de la physiologie de l'expérience psychédélique. D'autres études cliniques sont nécessaires pour clarifier l'importance des facteurs prédictifs, d'une part pour confirmer ces résultats et, d'autre part, pour élargir la recherche à d'autres domaines d'investigation, comme l'impact de différentes méthodes psychothérapeutiques sur l'efficacité psychédélique. On devrait démontrer une amélioration du TUS avec l'utilisation de psilocybine par rapport aux interventions pharmacologiques et non pharmacologiques connues [33]. Deux études pilotes sont en cours sur *clinicalstrials.gouv* (identifiants NCT04141501 et NCT04718792).

Annexes

AUDIT-C. Cet instrument comprend les trois premiers items de l'AUDIT et fournit une mesure validée de la consommation d'alcool, avec des scores AUDIT-C ⩾3 (chez les femmes) ou ⩾4 (chez les hommes) indiquant un abus potentiel. L'AUDITC a été largement utilisé dans la pratique clinique et la recherche, et présente une bonne fiabilité et une bonne validité de concept.

Le questionnaire AUDIT-C

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?
(0) Jamais
(1) 1 fois par moi ou moins
(2) 2 à 4 fois par mois
(3) 2 à 3 fois par semaine
(4) Au moins 4 fois par semaine

2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?
(0) 1 ou 2
(1) 3 ou 4
(2) 5 ou 6
(3) 7 à 9
(4) 10 ou plus

3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?
(0) Jamais
(1) Moins d'une fois par mois
(2) Une fois par mois
(3) Une fois par semaine
(4) Tous les jours ou presque

Un score ≥ 3 chez la femme et ≥ 4 chez l'homme doit faire évoquer un mésusage.
Un score ≥ 10 dans les deux sexes doit faire évoquer une dépendance.

Liste des symptômes des troubles liés à la consommation d'alcool du DSM-5. Cet instrument a été adapté pour les symptômes du DSM-5 du trouble de l'usage d'alcool afin de déterminer le comportement de consommation d'alcool passé et actuel. Il a demandé aux participants d'approuver si chacun des 11 symptômes énumérés comme critères de diagnostic pour l'AUD était vrai ou faux en ce qui concerne leur consommation d'alcool dans l'année précédant leur expérience psychédélique de référence, et depuis l'expérience psychédélique de référence. Selon les critères du DSM-5, la présence de deux à trois symptômes indique un trouble léger, quatre à cinq symptômes indiquent un trouble modéré, et six ou plus symptômes indiquent un trouble de l'usage de l'alcool sévère.

Evaluation de l'Addiction : DSM-5

Source : *American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*

Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu

2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit

3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets

4. Craving ou une envie intense de consommer le produit

5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison

6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit

7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit

8. Utilisation répétée du produit dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux

9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance

10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

    a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré

    b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit

11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

    a. syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit)

    b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
- Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
- Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

AUQ. Cet instrument est une mesure en huit points de l'envie d'alcool dans trois domaines : 1) le désir de boire ; 2) l'attente d'effets positifs de la consommation d'alcool ; et 3) l'incapacité de résister à la consommation d'alcool lorsque celui-ci est accessible. Les scores sur l'AUQ vont de 8 à 56, les scores plus élevés indiquant une plus grande envie.

Questionnaire sur l'expérience mystique (MEQ30). Il s'agit d'une mesure validée en 30 items évaluant l'intensité des expériences de type mystique, qui a montré une sensibilité aux effets subjectifs des psychédéliques. Le MEQ30 comprend quatre dimensions : 1) mystique ; 2) humeur positive (par exemple, admiration, joie) ; 3) transcendance du temps et de l'espace ; et (4) l'ineffabilité. Le MEQ30 a été complété par rapport à l'expérience psychédélique de référence, et les individus obtenant $\geqslant$ 60% du score maximum possible sur chacune des quatre sous-échelles du MEQ30 ont été considérés comme ayant vécu une expérience mystique « complète ».

Évaluations des effets persistants. On a demandé aux participants d'évaluer la signification personnelle, le défi psychologique, la perspicacité psychologique, la signification spirituelle et le changement de bien-être ou de satisfaction à l'égard de la vie attribués à leur expérience psychédélique de référence. La signification personnelle, le défi psychologique et la perspicacité psychologique ont été évalués sur une échelle de 1 à 8 (1 = rien de plus que des expériences quotidiennes de routine ; 7 = parmi les cinq expériences les plus significatives / stimulantes / perspicaces de ma vie ; et 8 = la seule expérience la plus significative / stimulante / perspicace de ma vie).

Bibliographie

[1] F. Bourdillon, « BEH-Alcool-Fevrier 2019 », p. 31.

[2] P. M. Naassila, « BEH-Alcool-Mars 2019 », p. 21.

[3] X. Laqueille, M. Lacombe, et A. Dervaux, « Aspects épidémiologiques de l'alcoolodépendance », *Presse Médicale*, vol. 47, nº 6, p. 535-546, juin 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.04.009.

[4] F. Beck et J.-B. Richard, « La consommation d'alcool en France », *Presse Médicale*, vol. 43, nº 10, Part 1, p. 1067-1079, oct. 2014, doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.027.

[5] F. Paille, « Chapitre 9 - Alcool: Épidémiologie, étiologie, clinique », in *Addictologie (Troisième Édition)*, M. Lejoyeux, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2017, p. 101-134. doi: 10.1016/B978-2-294-75125-7.00009-4.

[6] P. Gache, « Alcool, alcoolisation excessive et alcoolisme », in *Nutrition clinique pratique*, Elsevier, 2011, p. 205-212. doi: 10.1016/B978-2-294-70931-9.00017-6.

[7] M. Dematteis et L. Pennel, « Alcool et neurologie », *Presse Médicale*, vol. 47, nº 7-8, p. 643-654, juill. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.05.014.

[8] F. Vabret *et al.*, « Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature, impact et dépistage », *Presse Médicale*, vol. 45, nº 12, p. 1124-1132, déc. 2016, doi: 10.1016/j.lpm.2016.01.030.

[9] M. Naassila, « Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool », *Presse Médicale*, vol. 47, nº 6, p. 554-564, juin 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2017.12.001.

[10] S. Lamy et F. Thibaut, « Neurobiologie et addictions », in *Addictologie*, Elsevier, 2009, p. 27-33. doi: 10.1016/B978-2-294-70316-4.00004-7.

[11] O. Cottencin, « Traitements médicamenteux et psychothérapiques de l'alcoolodépendance », *Presse Médicale*, vol. 47, nº 7-8, p. 677-685, juill. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.07.001.

[12] D. Duroy et M. Lejoyeux, « Maintien de l'abstinence et Reduction de la consommation d'alcool », in *Addictologie*, Elsevier Masson, 2017, p. 428-434.

[13] « Alcoolodépendance : fin de la RTU du baclofène, suite à la mise à disposition de BACLOCUR en officine », *VIDAL*. https://www.vidal.fr/ (consulté le mars 11, 2021).

[14] M. W. Johnson, P. S. Hendricks, F. S. Barrett, et R. R. Griffiths, « Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function », *Pharmacol. Ther.*, vol. 197, p. 83-102, mai 2019, doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.010.

[15] T. Chi et J. A. Gold, « A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses », *J. Neurol. Sci.*, vol. 411, p. 116715, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jns.2020.116715.

[16] C. Fleurentin, « Thérapeutique par les psychotropes psychédéliques », p. 130, 2015.

[17] T. Calvey et F. M. Howells, « Chapter 1 - An introduction to psychedelic neuroscience », in *Progress in Brain Research*, vol. 242, T. Calvey, Éd. Elsevier, 2018, p. 1-23. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.09.013.

[18] C. M. Reiff *et al.*, « Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy », *Am. J. Psychiatry*, vol. 177, nº 5, p. 391-410, mai 2020, doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035.

[19] C. Morgan, A. McAndrew, T. Stevens, D. Nutt, et W. Lawn, « Tripping up addiction: the use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use », *Curr. Opin. Behav. Sci.*, vol. 13, p. 71-76, févr. 2017, doi: 10.1016/j.cobeha.2016.10.009.

[20] M. P. Bogenschutz et M. W. Johnson, « Classic hallucinogens in the treatment of addictions », *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 64, p. 250-258, janv. 2016, doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.002.

[21] « What is Self-Efficacy Theory in Psychology? », *PositivePsychology.com*, mai 29, 2018. https://positivepsychology.com/self-efficacy/ (consulté le mars 01, 2021).

[22] J. S. Aday, C. M. Mitzkovitz, E. K. Bloesch, C. C. Davoli, et A. K. Davis, « Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review », *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 113, p. 179-189, juin 2020, doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.017.
[23] R. B. Kargbo, « Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm », *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 11, nº 4, p. 399-402, avr. 2020, doi: 10.1021/acsmedchemlett.0c00048.
[24] F. Tyls, T. Palenicek, et J. Horacek, « Neurobiology of the Effects of Psilocybin in Relation to Its Potential Therapeutic Targets », in *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, Elsevier, 2016, p. 782-793. doi: 10.1016/B978-0-12-800212-4.00073-X.
[25] B. T. H. de Veen, A. F. A. Schellekens, M. M. M. Verheij, et J. R. Homberg, « Psilocybin for treating substance use disorders? », *Expert Rev. Neurother.*, vol. 17, nº 2, p. 203-212, févr. 2017, doi: 10.1080/14737175.2016.1220834.
[26] F. Tylš, T. Páleníček, et J. Horáček, « Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives », *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 24, nº 3, p. 342-356, mars 2014, doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.006.
[27] D. J. Mckenna, D. B. Repke, L. Lo, et S. J. Peroutka, « Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes », *Neuropharmacology*, vol. 29, nº 3, p. 193-198, mars 1990, doi: 10.1016/0028-3908(90)90001-8.
[28] K. H. Preller *et al.*, « Psilocybin Induces Time-Dependent Changes in Global Functional Connectivity », *Biol. Psychiatry*, vol. 88, nº 2, p. 197-207, juill. 2020, doi: 10.1016/j.biopsych.2019.12.027.
[29] A. Garcia-Romeu, A. K. Davis, F. Erowid, E. Erowid, R. R. Griffiths, et M. W. Johnson, « Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use », *J. Psychopharmacol. (Oxf.)*, vol. 33, nº 9, p. 1088-1101, sept. 2019, doi: 10.1177/0269881119845793.
[30] M. P. Bogenschutz, A. A. Forcehimes, J. A. Pommy, C. E. Wilcox, P. Barbosa, et R. J. Strassman, « Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study », *J. Psychopharmacol. (Oxf.)*, vol. 29, nº 3, p. 289-299, mars 2015, doi: 10.1177/0269881114565144.
[31] K. A. MacLean, M. W. Johnson, et R. R. Griffiths, « Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness », *J. Psychopharmacol. (Oxf.)*, vol. 25, nº 11, p. 1453-1461, nov. 2011, doi: 10.1177/0269881111420188.
[32] B. Romeo, M. Hermand, A. Pétillion, L. Karila, et A. Benyamina, « Clinical and biological predictors of psychedelic response in the treatment of psychiatric and addictive disorders: A systematic review », *J. Psychiatr. Res.*, vol. 137, p. 273-282, mai 2021, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.002.
[33] B. V. Burdick et B. Adinoff, « A proposal to evaluate mechanistic efficacy of hallucinogens in addiction treatment », *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, vol. 39, nº 5, p. 291-297, sept. 2013, doi: 10.3109/00952990.2013.811513.