



HAL
open science

Les substances psychédéliques comme outils thérapeutiques dans le trouble de l'usage de l'alcool : étude naturalistique rétrospective et méta-analyse des données de tolérance

Ewen Kervadec

► **To cite this version:**

Ewen Kervadec. Les substances psychédéliques comme outils thérapeutiques dans le trouble de l'usage de l'alcool : étude naturalistique rétrospective et méta-analyse des données de tolérance. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04200445

HAL Id: dumas-04200445

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04200445>

Submitted on 10 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2023

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 05/07/2023

Par

Ewen KERVADEC

Les substances psychédéliques comme outils thérapeutiques dans le trouble de l'usage de l'alcool : étude naturalistique rétrospective et méta-analyse des données de tolérance

Dirigée par M. le Docteur Bruno Roméo

JURY

M. le Professeur Amine Benyamina

Président

M. le Docteur Bruno Roméo

Directeur

M. le Professeur Alain Dervaux

Membre du jury

M. le Docteur Hugo Bottemanne

Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

Remerciements

À mon Président de thèse, le Professeur Amine Benyamina, à qui je tiens à exprimer toute ma gratitude pour l'honneur qu'il m'a témoigné en acceptant de présider mon jury, mais également pour m'avoir permis de prendre part à ces travaux de recherche quand mes projets professionnels étaient encore balbutiants. Pour ce privilège, je suis profondément et sincèrement reconnaissant.

À mon directeur de thèse, le Docteur Bruno Roméo, pour m'avoir encadré et guidé au long de ce travail de thèse qui n'aurait pas été possible sans sa confiance, sa disponibilité, sa rigueur, son dynamisme et son expertise scientifique. Merci encore pour tout le soutien apporté dans mes projets.

Au Professeur Alain Dervaux, pour avoir pris part à mon jury, pour la qualité de ses enseignements et pour l'intérêt porté au sujet de ma thèse. Je tiens à exprimer tout mon respect et toute ma gratitude pour sa contribution à ce jury.

Au Docteur Hugo Bottemanne, pour avoir accepté de participer à ce jury, pour son intérêt et son expertise concernant les états modifiés de conscience. Tous mes remerciements pour sa disponibilité et sa réactivité afin de faire partie de ce jury.

À mes parents, pour leur soutien indéfectible tout au long des années, leur résilience, leur confiance, leur affection, et les valeurs qu'ils m'ont inculquées.

À mon frère, pour son soutien et ses encouragements, pour le goût partagé de la création artistique.

À Nicolas, pour les années d'amitié et les siècles de complicité intellectuelle. Et à tous les sacrifices laissés sur les autels de nos ambitions.

À Ndilyam, pour sa confiance et sa camaraderie, pour les opportunités et les souvenirs partagés.

À Jean-Loup, pour son optimisme triomphant et son dynamisme qui ont coloré nos premières années en médecine.

À Manon, Mathilde, Romane, pour leur présence et leur soutien.

À tous les soignants, médecins, infirmiers et infirmières, aide-soignants, ergothérapeutes, psychologues, et travailleurs sociaux, qui par leur expérience et leur sagesse, ont contribué à l'ébauche de médecin que je suis désormais.

À mes patients, à la fois enseignement et finalité de toute pratique.

Résumé et indexation en français

Les substances psychédéliques comme outils thérapeutiques dans le trouble de l'usage de l'alcool : étude naturalistique rétrospective et méta-analyse des données de tolérance.

Résumé :

Introduction : Le trouble de l'usage de l'alcool est un problème majeur de santé publique et un facteur de risque évitable important. L'objectif de cette thèse est d'une part d'examiner l'effet d'une expérience psychédélique naturalistique sur la consommation d'alcool et les mesures associées, et d'autre part d'évaluer la tolérance et les effets indésirables des thérapies associées aux psychédéliques en contexte clinique.

Méthodes : Une enquête rétrospective en ligne a été menée auprès d'individus consommant de l'alcool sans nécessairement présenter un trouble de l'usage de l'alcool, et ayant rapporté une expérience psychédélique. Une méta-analyse étudiant la survenue d'effets indésirables dont les données cardiovasculaires chez les patients ayant participé à un essai clinique administrant des psychédéliques a été réalisée.

Résultats : Après l'expérience psychédélique, le nombre moyen de jours de consommation d'alcool par semaine a diminué de manière significative. Les sujets ayant arrêté ou réduit leur consommation d'alcool présentaient un trouble lié à l'usage de l'alcool plus grave et une flexibilité psychologique plus faible avant la séance psychédélique. La réduction de la consommation d'alcool était significativement associée à l'intensité de l'expérience mystique, et l'augmentation de la flexibilité psychologique était l'un des prédicteurs de l'amélioration de la consommation d'alcool. Dans les essais cliniques, les psychédéliques entraînent une augmentation des mesures cardiovasculaires ainsi que l'apparition d'effets indésirables de faible gravité tels que des nausées, des céphalées ou de la fatigue. Les psychédéliques n'induisent pas de tentative de suicide ou de schizophrénie lors de l'utilisation de critères d'inclusion rigoureux.

Conclusions : Nos résultats suggèrent qu'une expérience psychédélique naturalistique peut conduire à une réduction de la consommation d'alcool, et que de tels résultats positifs pour la santé peuvent être associés à l'intensité de l'expérience mystique ainsi qu'à une augmentation de la flexibilité psychologique. Les substances psychédéliques utilisées dans un but thérapeutique présentent un profil de risque rassurant, avec une émergence rare d'événements indésirables graves quand ces substances sont administrées dans un contexte clinique encadré.

Spécialité :

Psychiatrie

Mots clés français :

fMeSH : Psychédéliques ; troubles liés à une substance ; troubles liés à l'alcool ; thérapie d'acceptation et d'engagement

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Résumé et indexation en anglais

Psychedelic substances as therapeutic tools in alcohol use disorder : a retrospective naturalistic study and meta-analysis of adverse effects.

Abstract :

Introduction : Alcohol use disorder is a major public health concern and a significant avoidable risk factor. The aim of this thesis is to examine the effects of a naturalistic psychedelic experience on alcohol consumption and associated measures, and to assess the tolerance and adverse effects of psychedelic-assisted therapies in a clinical context.

Methods : A retrospective online survey was conducted on individuals who reported a concomitant drinking habit without necessarily having an alcohol use disorder, and who reported a psychedelic experience. A meta-analysis investigating the occurrence of adverse effects including cardiovascular data in patients participating in clinical trials with psychedelic use was also performed.

Results : After the psychedelic experience, the mean number of days of alcohol consumption per week significantly decreased. Subjects who quit or reduced their alcohol consumption had a more severe alcohol use disorder and lower psychological flexibility before the psychedelic session. Reduction in alcohol consumption was significantly associated with the intensity of the mystical experience, and increased psychological flexibility was one of the predictors of alcohol use improvement. In clinical trials, psychedelics were found to cause an increase of cardiovascular measures and the occurrence of mild adverse effects such as nausea, headaches, or fatigue. Psychedelics did not induce suicide attempts or schizophrenia when strict inclusion criteria were applied.

Conclusions : Our results suggest that a naturalistic psychedelic experience can lead to a reduction in alcohol consumption, and that such positive health outcomes may be associated with the intensity of the mystical experience and an increase in psychological flexibility. Psychedelic substances used for therapeutic purposes have a reassuring risk profile, with rare emergence of severe adverse events when administered in a well-controlled clinical setting.

English keywords :

MeSH : Psychedelics ; alcohol-related disorders ; substance-related disorders ; acceptance and commitment therapy

Publication type :

MeSH : Academic Dissertation

Liste des abréviations

- AAQ-II : Acceptance and Action Questionnaire
- ACT : Acceptance and Commitment Therapy
- AMPA : acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
- AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test
- BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
- DMS : différence de moyenne standardisée
- DMT : diméthyltryptamine
- DSM-5 : Diagnostical and Statistical Manual, 5th edition ; Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition.
- GABA : acide gamma-aminobutyrique
- 5HT2AR : récepteur 5-hydroxytryptamine type 2A
- IL : interleukine
- LSD : acide lysergique diethylamide
- MDMA : 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine
- MEQ-30 : Mystical Experience Questionnaire 30
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- PAD : pression artérielle diastolique
- PAS : pression artérielle systolique
- RMD : Réseau Mode par Défaut
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- mTOR : mammalian target of rapamycin
- TUA : Trouble de l'usage de l'alcool

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	9
TABLE DES MATIERES	10
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : MATERIEL ET METHODES	26
1.1 ÉTUDE RETROSPECTIVE NATURALISTIQUE	26
1.1.1 <i>Collecte des données</i>	26
1.1.2 <i>Mesures réalisées</i>	26
1.1.3 <i>Analyse des données</i>	28
1.2 META-ANALYSE DES DONNEES DE TOLERANCE	30
1.2.1 <i>Algorithme de recherche systématique et processus de sélection des études</i>	30
1.2.2 <i>Extraction des données</i>	31
1.2.3 <i>Analyse des données</i>	31
PARTIE 2 : RESULTATS	34
2.1 ÉTUDE RETROSPECTIVE NATURALISTIQUE	34
2.1.1 <i>Recrutement et échantillon</i>	34
2.1.2 <i>Expérience psychédélique de référence</i>	36
2.1.3 <i>Consommation d'alcool avant l'expérience</i>	36
2.1.4 <i>Impact de l'expérience psychédélique sur la consommation d'alcool</i>	37
2.1.5 <i>Comparaison de la consommation d'alcool et des caractéristiques de l'expérience psychédélique en fonction de l'évolution de la consommation d'alcool</i>	39
2.1.6 <i>Flexibilité psychologique</i>	40
2.2 META-ANALYSE	42
2.2.1 <i>Identification des études à inclure</i>	42
2.2.2 <i>Effets secondaires graves</i>	43
2.2.3 <i>Mesures cardiovasculaires</i>	44
2.2.4 <i>Effets indésirables à la phase aiguë</i>	49
2.2.5 <i>Effets indésirables à la phase subaiguë</i>	52
PARTIE 3 : DISCUSSION	56
3.1 ÉTUDE RETROSPECTIVE NATURALISTIQUE	56
3.1.1 <i>Mécanisme psychopharmacologique</i>	57

3.1.2 <i>Expérience mystique, flexibilité psychologique, et cerveau bayésien</i>	59
3.1.3 <i>Limites</i>	62
3.2 META-ANALYSE	63
3.2.1 <i>Risque de trouble psychotique et risque suicidaire</i>	63
3.2.2 <i>Effets indésirables et mécanismes biologiques</i>	65
3.2.3 <i>Effets indésirables à la phase subaiguë, rôle de la substance psychédélique</i>	67
3.2.4 <i>Limites</i>	68
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71
TABLE DES FIGURES	88
TABLE DES TABLEAUX	89
ANNEXES	90
PERMIS D'IMPRIMER	129

“Partout une pellicule de soleil qui craquerait sous l’ongle mais qui revêt toutes choses d’un éternel sourire.”

– Albert Camus, *Carnets* (1936)

“6.521 – La solution du problème de la vie, on la perçoit à la disparition de ce problème. (N’est-ce pas la raison pour laquelle les hommes qui, après avoir longuement douté, ont trouvé la claire vision du sens de la vie, ceux-là n’ont pu dire alors en quoi ce sens consistait ?)”

– Ludwig Wittgenstein, *Tractatus logico-philosophicus*

Introduction

De l'ancienne Babylone à aujourd'hui, dans un contexte païen ou religieux, l'alcool est depuis toujours lié de façon inextricable à la civilisation humaine et utilisé à des fins festives et récréationnelles (1). Substance psychoactive toxique aux propriétés addictives puissantes et à l'effet euphorisant et pro-social, sa consommation aiguë comme chronique expose néanmoins à un risque de conséquences sociales négatives ou de mise en danger physique (2). Aux États-Unis, les dernières estimations de 2021 rapportent que 47.5% des personnes âgées de plus de 12 ans attestent d'une consommation d'alcool durant le mois précédent (3), et 21.5% de ce même groupe d'âge a pu présenter un épisode de forte consommation (ou "binge drinking") au cours de la même période. Cet épisode de "binge drinking" correspond à une consommation de 4 verres ou plus pour les femmes et 5 verres ou plus pour les hommes (3). Même si cette utilisation de boissons alcoolisées est culturellement acceptée voire encouragée dans certains milieux, l'alcool est le premier facteur de risque de mortalité et de handicap chez les personnes de 15 à 49 ans, et contribue à 10% des décès au sein de cette population (4). En France, 41 000 décès étaient estimés comme attribuables à la consommation d'alcool en 2015, ce qui représentait 7% des décès annuels dans la population de plus de 15 ans et la seconde cause de décès évitables (5). Le mésusage d'alcool est d'autant plus important dans la population des patients hospitalisés, concernant respectivement 23% des patients hospitalisés dans des hôpitaux généraux en France, et 25 à 50% dans les services de psychiatrie (6). Comparativement à d'autres substances psychoactives, l'alcool, produit licite, a été classé comme la première substance responsable de conséquences négatives pour l'individu et la société, notamment en termes d'impact négatif sur autrui, bien loin devant le tabac et la cocaïne, et bien plus encore devant les psychédéliques sérotoninergiques comme le LSD et la psilocybine qui seront le sujet de ce travail de thèse (7).

En dehors d'une consommation occasionnelle, les individus perdant le contrôle sur leur consommation du fait des mécanismes addictifs mis en jeu peuvent développer un trouble de l'usage de l'alcool (TUA) dont les répercussions sont transversales. L'absorption régulière d'alcool est en effet associée au développement de multiples pathologies d'ordre somatique telles que les maladies cardio-vasculaires, la cirrhose, la pancréatite, certains types de cancers, ainsi que des modulations immunitaires défavorables (8, 4). Ces conséquences sont également

sociales et psychiques, l'alcoolisation chronique perturbant le fonctionnement professionnel, interpersonnel, et favorisant l'apparition ou l'exacerbation d'autres troubles psychiatriques tels que la dépression ou l'anxiété (9).

De ce fait, le trouble lié à l'usage de l'alcool fait partie des principales causes de morbidité et mortalité dans le monde, affectant près de 14% (prévalence sur 12 derniers mois) d'un échantillon représentatif de la population américaine (10) (étude NESARC-III), et près de 5.1% de la population mondiale selon une estimation de 2016 (4, 11). L'alcool est donc un des facteurs de risque évitables les plus importants du point de vue de la santé publique, étant potentiellement responsable d'une diminution de 10 ans de l'espérance de vie (12). Le trouble de l'usage de l'alcool est défini par la présence d'au moins deux des onze critères répertoriés au sein du DSM-5 (13), faisant intervenir différentes dimensions du trouble telles qu'entre autres la perte de contrôle, la poursuite de la consommation malgré les conséquences négatives, la centration de la vie sur la substance addictogène, et la présentation de signes de sevrage lors de l'arrêt des consommations (Annexes, Tableaux S1 et S2).

Au-delà des processus cognitifs et du vécu phénoménologique de l'addiction, les propriétés addictives de l'alcool sont aujourd'hui bien documentées au niveau neurobiologique, faisant intervenir des interactions complexes entre différents systèmes neuronaux, neurotransmetteurs, et voies de signalisation impliquées dans le développement et le maintien de comportements addictifs. Si l'alcool est surtout connu pour son effet modulateur allostérique positif des récepteurs GABA, il atteint également de nombreuses autres cibles telles que les récepteurs NMDA, les récepteurs AMPA, ou les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (14, 15), qui contribuent à son effet d'intoxication aiguë mais également à la mise en place d'un renforcement addictogène. Cependant, l'effet renforçateur de la consommation de l'alcool prédomine avant tout au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique, faisant notamment intervenir l'aire tegmentaire ventrale et le nucleus accumbens (16). La consommation d'éthanol stimule en effet la libération de dopamine dans les espaces extracellulaires de l'aire tegmentaire ventrale et facilite l'excitation des neurones dopaminergiques du mésencéphale (17), générant ainsi la sensation subjective de plaisir et renforçant le comportement. De manière similaire, l'alcool fait intervenir la sécrétion de peptides opioïdes endogènes au sein de l'aire tegmentaire ventrale, contribuant aux effets positifs de la substance (18).

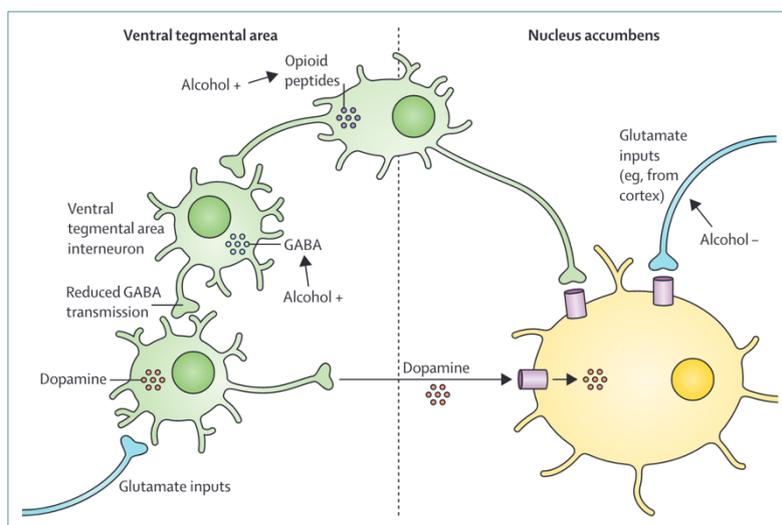


Figure 1. Effets de l'alcool sur différents neurotransmetteurs et circuits neuronaux (18)

Du fait de consommations répétées dans le temps, une sensibilisation aux effets de récompense de l'absorption d'alcool se produit par le biais d'une augmentation de la signalisation glutamatergique et d'altérations au niveau GABAergique (19), contribuant au renforcement négatif et au développement de signes de sevrage lors de l'arrêt de la consommation. Des altérations chroniques concernant le cortex préfrontal, l'amygdale, et l'hippocampe, contribuent à une modification des capacités décisionnelles, une dysrégulation émotionnelle, et une disruption des processus mnésiques, pouvant davantage aggraver la nature compulsive et impulsive de la consommation d'alcool (20).

Actuellement, les traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques du TUA restent limités, et le taux de rechute pendant le premier mois après le sevrage en alcool est d'environ 50% (21). En effet, si une récente méta-analyse montre que l'acamprosate, antagoniste des récepteurs NMDA et modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A, est partiellement efficace dans le maintien de l'abstinence (22, 23), seulement 35% des patients restent sevrés 6 mois plus tard même quand le traitement est associé à une forme de psychothérapie comportementale (24). La naltrexone, antagoniste des récepteurs opioïdes, est censée diminuer les cravings et la sensation d'euphorie liée à la reprise de substance, prévenant ainsi la rechute dans de fortes consommations (25). Cependant, seulement 50% des sujets sont toujours abstinents à trois mois, même quand la prise en charge comprend une psychothérapie ciblée sur les stratégies d'adaptation (26). Pour finir, le disulfiram est utilisé pour son effet antabuse par inhibition du métabolisme hépatique de l'alcool, bloquant la transformation de l'acétaldéhyde

en acide acétique au niveau de l'acétaldéhyde déshydrogénase, entraînant ainsi des effets désagréables comme des nausées ou céphalées en cas de consommation d'alcool. Même s'il a pu être associé à une abstinence à court terme pour 26% des patients à six mois (27) ou même 18% à 12 mois (28), le niveau de preuve reste faible pour une efficacité à long terme, particulièrement quand la prise médicamenteuse n'est pas supervisée par un soignant (22, 23, 29). En tant qu'agoniste des récepteurs GABA-B, le baclofène avait initialement montré une efficacité dans le traitement du TUA dans plusieurs essais cliniques, cependant les revues de la littérature présentent des résultats hétérogènes en termes d'impact sur la consommation d'alcool. Ces divergences seraient en lien avec des différences méthodologiques entre les études concernant la question du dosage, les études européennes utilisant généralement des posologies plus importantes que les études américaines (22). De multiples traitements psychosociaux comme les interventions brèves, l'entretien motivationnel ou les approches cognitives et comportementales ont également pu être associés à des améliorations cliniques (30). Ces dernières années, d'autres méthodes ou traitements insistant sur la rentabilité afin de réduire le fardeau économique et social des maladies liées à la consommation d'alcool sont également étudiés, comme la nalméfène (31). La nalméfène, agoniste inverse des récepteurs μ -opioïdes, semble réduire significativement le nombre de jours de forte consommation et la consommation d'alcool en général chez des patients qui continuaient néanmoins à boire régulièrement (32). Cela représente ainsi une logique possible de santé publique, compte tenu du fait que l'abstinence reste un objectif rejeté par de nombreux patients, et que la recherche actuelle signale un manque d'options thérapeutiques favorables à une consommation poursuivie, mais à risque réduit (33). D'autres perspectives de recherche incluent également la kétamine, qui à l'instar des psychédéliques induit également un état modifié de conscience et a montré un certain bénéfice dans la prise en charge du TUA notamment associée à une psychothérapie (34).

En dépit de ces options thérapeutiques, l'efficacité des traitements du TUA est extrêmement variable d'un individu à l'autre, et de multiples facteurs comme le terrain génétique, la sévérité du TUA, et la présence de comorbidités psychiatriques ou somatiques peuvent influencer la réponse thérapeutique (35, 24). De même, l'adhésion au traitement est un enjeu fréquent compte tenu des potentiels effets secondaires, du manque d'efficacité perçu par les patients, et des rechutes régulières (36). En effet, les patients souffrant d'un trouble de l'usage sévère ont un parcours de vie émaillé de rechutes multiples malgré les tentatives d'abstinence (36), et 25% des patients en rémission présentent des consommations à risque pouvant les exposer à un

risque de rechute dans le TUA (37, 38). Ces limites aux traitements possibles existants mettent en avant les associations complexes de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux contribuant au TUA. Ainsi, l'exploration d'interventions alternatives comme la thérapie associée aux psychédéliques semble essentielle à ce jour pour améliorer les espoirs thérapeutiques des patients souffrant d'un TUA.

Si les substances psychédéliques sont désormais l'objet d'une résurgence d'intérêt scientifique et sociétal, elles ont pourtant été utilisées depuis des millénaires au sein de cultures indigènes à des fins de guérison, d'exploration spirituelle, ou de cohésion sociale (39). L'*ayahuasca*, breuvage amazonien dont le principe actif est le psychotrope naturel diméthyltryptamine (DMT), est par exemple un élément central de différentes traditions chamaniques sud-américaines (40). Dans les tribus amérindiennes natives des actuels Etats-Unis, le cactus *peyote* contenant l'alcaloïde hallucinogène qu'est la *mescaline* joue également un rôle fondamental dans les cérémonies religieuses et les remèdes ancestraux (41). Mais c'est dans les suites d'une énième découverte par sérendipité pendant le 20ème siècle que l'exploration moderne scientifique des psychédéliques a pu commencer, le chimiste suisse Albert Hofmann révélant les propriétés psychoactives du *diéthylamide d'acide lysergique* (LSD) accidentellement au décours de travaux sur des dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle, constatant lui même ses effets hallucinogènes lors d'une auto-expérimentation volontaire qui deviendra le "*Bicycle Day*" du 19 avril 1943 (42). Après cette percée dans la synthèse du LSD surviendront d'autres travaux centrés sur la *psilocybine* extraite des champignons magiques sacrés *teonanacatl* des cultes aztèques, désormais mieux dénommés et classifiés par le genre *Psilocybe* (43). C'est en effet l'ex-banquier et mycologue amateur R. Gordon Wasson qui contribuera à la popularisation de ces champignons hallucinogènes au sein des mouvements hippies des années 1960 et permettra, s'associant au botaniste français Roger Heim et à Hofmann, l'identification de ces champignons et de la structure chimiques de leurs principes actifs, la psilocybine et la psilocine.

En conséquence de ces multiples champs d'expérimentation désormais mis au grand jour, la science psychédélique moderne voit se produire un florilège de recherches autour du potentiel thérapeutique de ces substances, notamment associées à une psychothérapie dans la prise en charge de différents troubles psychiatriques. En dépit de défauts méthodologiques propres à cette époque rendant l'extrapolation des résultats limitée, des études cliniques précoces dans les années 1950 et 1960 semblaient en effet démontrer des résultats prometteurs notamment dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, ou du trouble de l'usage de l'alcool (44). Une

méta-analyse de ces études retrouve notamment une amélioration significative à court terme du mésusage d'alcool et du maintien de l'abstinence, et ce après une dose unique de LSD (45). Néanmoins, ces résultats n'ont pas montré une efficacité sur le long terme, et cette méta-analyse comprend un faible nombre d'études incluses. On note cependant un changement de paradigme majeur depuis la réalisation de ces études, avec un passage d'une conception psychotomimétique de ces substances, c'est-à-dire imitant les caractéristiques de la psychose, à une conception psychédélique ($\psi\upsilon\chi\eta$: *psyche*, 'âme, esprit' et $\delta\eta\lambda\omicron\upsilon\nu$: *deloun*, 'manifeste'), dans les suites de cette nouvelle dénomination par le psychiatre Humphry Osmond et l'écrivain Aldous Huxley (45). En effet, les médecins faisaient initialement l'hypothèse que c'était l'aspect traumatisant de l'expérience négative induite par le LSD qui était à l'origine du bénéfice thérapeutique, à la manière d'une thérapie de choc (46). En France, le psychiatre Jean Weil parlera de "cure par l'angoisse". Bien qu'évidemment les représentations sur ces thérapies ont évolué, se focalisant désormais sur le matériel expérientiel existentiel et spirituel positif pouvant être suggéré par ces substances (47), les agents psychédéliques étaient donc déjà considérés comme une piste prometteuse de recherche, avec notamment une thèse en médecine française soutenue en 1957 par Daniel Widlöcher sous la direction de Jean Delay (48).

Dans un contexte politique et social mêlant les contestations anti-institutionnelles et gouvernementales contemporaines de la guerre du Vietnam, les dérives expérimentales de Timothy Leary à Harvard, ainsi que la "War on Drugs" du président Richard Nixon, la recherche psychédélique a été interrompue abruptement à la suite de la classification de ces substances au "Schedule 1" du Controlled Substances Act à partir de la fin des années 1960, désignant ces drogues désormais illégales comme n'ayant pas d'utilité médicale et ayant un potentiel majeur d'abus (49). La communauté internationale suivra cette tendance et l'Organisation des Nations Unies adoptera la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Néanmoins, on constate depuis les années 1990 un regain d'intérêt et une deuxième vague de recherche scientifique maintenant qualifiée de "renaissance psychédélique" (49). Depuis, la psilocybine a en effet démontré un potentiel thérapeutique dans de multiples troubles (50) tels que l'anxiété liée à la fin de vie (51, 52), la dépression résistante (53, 54, 55), le trouble obsessionnel compulsif (56), l'addiction au tabac (57, 58) ou le trouble de l'usage de l'alcool (59). Ce travail de thèse s'inscrit donc dans une continuité de recherche psychiatrique et neuroscientifique à la fois ancienne et moderne, motivée par la nécessité de traitements prometteurs en psychiatrie et en addictologie.

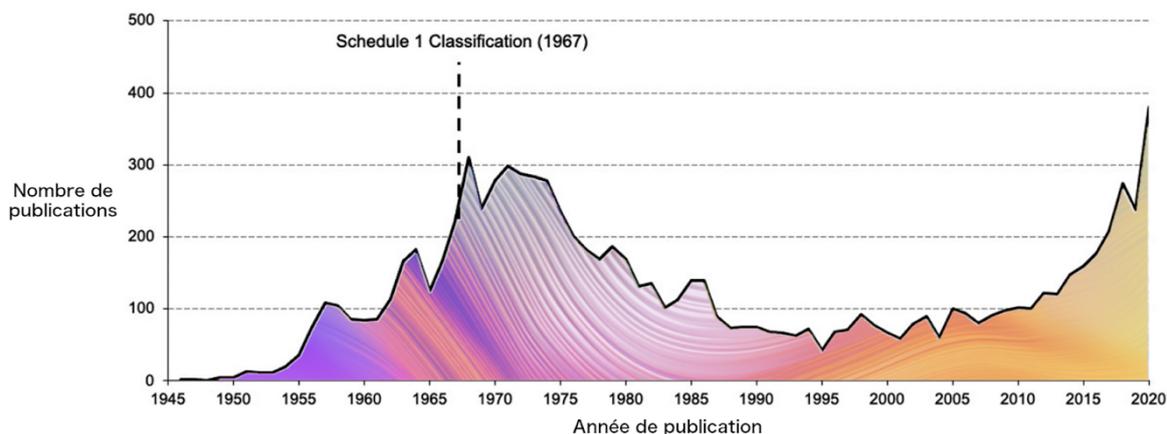


Figure 2. Nombre annuel de publications concernant les psychédéliques classiques, adapté de (60)

On désignera comme “psychédélique classique” toute substance possédant une activité sérotoninergique hallucinogène, l’effet neurobiologique des psychédéliques étant théorisé comme dépendant d’un agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} (61, 62). Cela concerne donc notamment les indolamines comme la *DMT* et la *psilocybine*, les phénylalkylamines comme la *mescaline*, et les ergolines semisynthétiques comme le *LSD* (63, 64). Ce travail de thèse ne citera qu’en passant l’éventuel potentiel thérapeutique d’autres substances psychédéliques comme la *salvinorine A*, agoniste des récepteurs opioïdes kappa et extraite de la plante *Salvia divinorum*, ou encore l’alcaloïde *ibogaine* issu de l’arbuste des forêts équatoriales *Iboga*. Bien que ces produits présentent un intérêt notable pour la recherche, le manque d’études disponibles à leur sujet dans la littérature scientifique les limite à un travail spéculatif. Nous n’élaborerons pas non plus au sujet de la *MDMA* (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine) qui est avant tout une substance *entactogène* (favorisant l’euphorie, la prosocialité et l’empathie) et non pas un psychédélique sérotoninergique classique. Cette définition “sérotoninergique” reste néanmoins réductionniste, d’autres études ayant montré une implication des circuits GABAergiques et glutamatergiques dans l’activité pharmacologique des psychédéliques (65, 66). D’autres études suggèrent même le rôle de récepteurs 5-HT_{2A} intra-cellulaires comme cible potentielle des psychédéliques (67), et le taux d’occupation des récepteurs 5-HT_{2A} dans le cortex préfrontal ainsi que d’autres régions corticales a été montré comme corrélé à l’intensité des effets subjectifs et phénoménologiques des psychédéliques (68). De plus, ces substances interagissent également au niveau des circuits dopaminergiques, la *psilocybine* ayant la capacité d’augmenter les concentrations de dopamine au sein du striatum, ce qui a été associé à un vécu d’euphorie et de dépersonnalisation dans les

études sur sujets humains (69). Et si la psilocybine n'a pas d'action réceptorielle dopaminergique directe, le LSD pour sa part présente une activité intrinsèque sur les récepteurs D2, ce qui peut être mis en lien avec ses éventuels effets psychotomimétiques (64).

A l'échelle neurale, cette action impliquant différents systèmes de neurotransmetteurs se traduit par un effet promoteur de la plasticité neuronale, c'est à dire favorisant la croissance synaptique, la complexité des réseaux dendritiques et le nombre de connexions entre les neurones (70). Cet effet ferait notamment intervenir la stimulation post-synaptique des neurones pyramidaux de la couche 5 du cortex préfrontal médian par les psychédéliques, entraînant une excrétion extracellulaire glutamatergique (71) et une activation durable des récepteurs AMPA. Au décours, une augmentation de la libération de BDNF-TrkB (Brain Derived Neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B) et une activation des voies de signalisation mTOR (mammalian Target of Rapamycin) pourraient contribuer à cet impact favorable sur la neuroplasticité à un niveau structurel et fonctionnel (72). Néanmoins, même si la plasticité neuronale semble jouer un rôle dans les mécanismes expliquant les bénéfices post-psychédéliques, il existe de nombreuses interventions environnementales, sociales et pharmacologiques pouvant promouvoir une telle plasticité, ainsi ce modèle est insuffisant pour expliquer à lui seul l'efficacité potentielle des thérapeutiques psychédéliques (73). Les psychédéliques semblent également posséder des propriétés anti-inflammatoires de par l'activation d'un contingent de récepteurs 5-HT_{2A} modulant la transcription génétique de mécanismes immuno-modulateurs (74), dont le rôle est désormais démontré dans la dépression ou encore l'addiction (75). Ces mécanismes feraient notamment intervenir un effet inhibiteur sur les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF (tumor necrosis factor) ou les interleukines (IL-1 β et IL-6) qui ont été associées aux troubles dépressifs ou anxieux (76).

Enfin, en dehors de cette action sur de multiples cibles spécifiques, les psychédéliques semblent induire des modifications neurocognitives fonctionnelles faisant intervenir le mode de traitement de l'information, la diversité et l'entropie de l'activité corticale, les dynamiques temporelles à l'échelle cérébrale, ou encore les capacités attentionnelles (73). Les psychédéliques perturberaient notamment le flux d'information au sein de boucles cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC), entraînant une surcharge d'information sensorielle et une disruption de l'intégration cortico-corticale de réseaux neuronaux répartis sur l'ensemble du cerveau, ce qui a pu être mis en lien avec les effets subjectifs de dissolution de l'ego ou de troubles du champ perceptif (77). De la même manière, l'intensité de l'expérience

psychédélique serait également corrélée à la diversité spatio-temporelle du signal cortical mesurée par magnéto-encéphalographie (78). Cette mesure serait elle-même une approximation pour l'augmentation de l'entropie cérébrale, ce qui se traduirait par une diminution de l'importance des *a priori* (croyances et prédictions concernant le monde et l'environnement) et une modification du traitement de l'information reçue (79). Les psychédéliques comme le LSD et la psilocybine modifieraient également la connectivité cérébrale globale en augmentant la connectivité de régions sensorielles et somato-motrices, tout en diminuant la connectivité de régions cérébrales impliquées dans les réseaux associatifs dont le Réseau Mode par Défaut (RMD) (47), qui correspond à une activité de veille sans activité mentale spécifique et intègre le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus angulaire (80).

Mais sur le plan expérientiel, ces effets moléculaires et fonctionnels sont corrélés à un vécu subjectif spécifique qui a été cartographié au cours des dernières décennies par des "psychonautes" (81) professionnels comme amateurs, comme le témoigne la base de données Erowid. La phénoménologie des *états altérés de conscience*, comme illustrée par la Figure 3., comprend en effet des distorsions sensorielles et hallucinations, qu'elles soient visuelles, acoustiques ou synesthésiques, mais également des états affectifs et cognitifs associés à des intuitions ineffables, noétiques, paradoxales, ou sacrées, propres à l'expérience mystique (82). Les psychédéliques peuvent également induire une expérience de désintégration ou dissolution de l'ego, vécue comme une disparition complète de la conscience de soi-même (65) pouvant être anxiogène ou bien incluse dans un sentiment agréable de connexion et d'unicité avec le monde, donnant à l'expérience un caractère transcendantal (83). Ces dimensions contribuent à une expérience d'émerveillement échappant aux concepts ordinaires et au langage, devant être intégrée par le sujet dans un nouveau modèle du monde (84). Ces intuitions ressenties pendant le "trip" échappent généralement à la verbalisation et restent indicibles, ainsi l'expérience est généralement vécue comme dotée d'un caractère *véridique* plus intense que l'expérience ordinaire du quotidien (85). Évoquant les principes fondamentaux de la psychothérapie et dans l'optique de dépasser les limites du langage, l'analyste et psychiatre Frieda Fromm-Reichmann (1950) soutenait déjà que le patient était justement "en quête d'une expérience, et pas d'une explication" (86).

Echelle psychométrique comparative des états non ordinaires de conscience

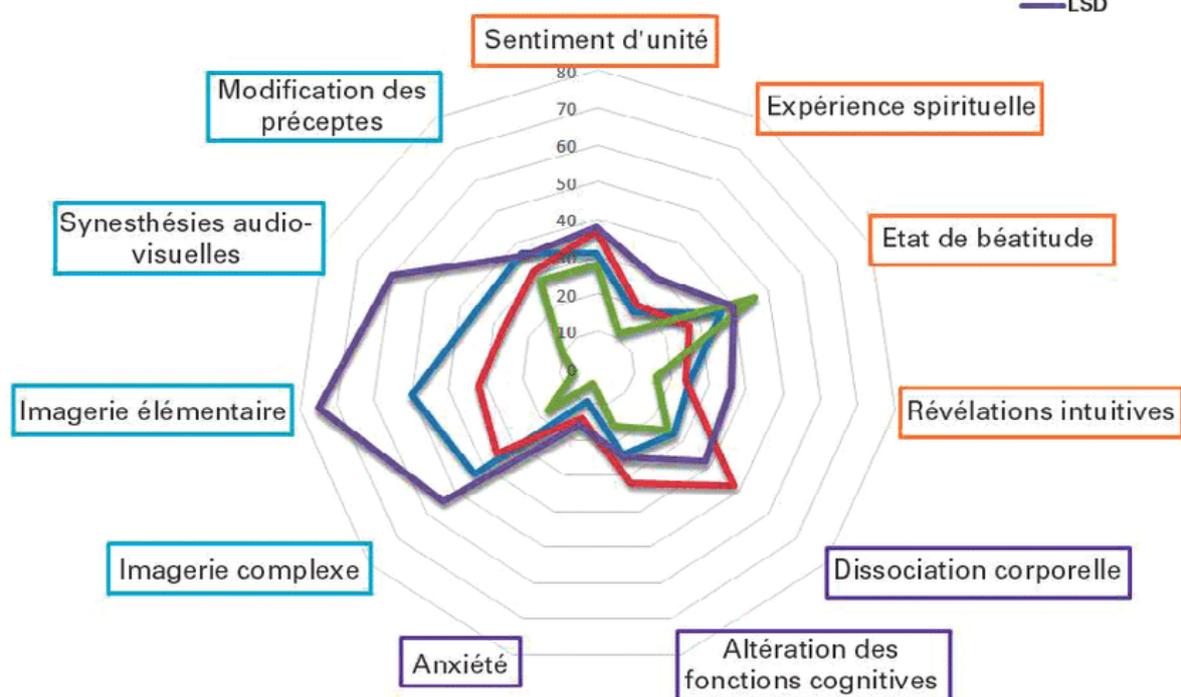


Figure 3. Comparaison de l'effet aigu de différentes substances psychédéliques à dose équivalente, utilisant le questionnaire des états altérés de consciences (questionnaire ASC-5D). Cette échelle comprend 5 dimensions primaires et leurs respectives sous-dimensions. Les trois dimensions de «restructuration visionnaire» (bleu), «sentiment océanique infini» (orange) et «désintégration anxio-gène de l'égo» (violet) sont représentées ici. L'échelle indique un pourcentage d'un score maximum de 100. (87)

En dépit de ces corrélations biologiques et phénoménologiques, selon les termes du philosophe américano-coréen Jaegwon Kim, “développer une liste de corrélations psychoneurales n'est pas équivalent à une compréhension explicative de la présence de telles corrélations” (88). Malgré la recherche croissante sur les psychédéliques, il persiste un fossé explicatif entre les modifications constatées à l'échelle moléculaire, neuronale, fonctionnelle, et les changements de comportements et croyances subjectives médiés par des processus psychologiques mystico-spirituels complexes, dont la compréhension est limitée par leur caractère indicible. Même si des chercheurs questionnent actuellement la possibilité d'un effet thérapeutique des psychédéliques y compris en l'absence d'une expérience subjective mystique et spirituelle (89), le consensus actuel maintient l'importance de l'intensité de l'expérience mystique comme

facteur prédictif corrélé aux bénéfices thérapeutiques (90). L'hypothèse de travail actuelle de la recherche psychédélique est en effet *intégrative*, soutenant que par ses effets à la fois biologiques et expérientiels, le "trip psychédélique" permettrait une régression vers un mode de fonctionnement cognitif moins structuré, perturbant et relaxant les croyances étroites et rigides associées à de multiples troubles psychiatriques (91, 92). Pour les patients, cela se traduirait par une perte d'intensité des schémas de pensée et de comportement rigides et automatisés qui caractérisent les affections psychiatriques (79), permettant l'adoption de cognitions et comportements alternatifs plus adaptés et moins délétères.

L'étude représentant la première partie de cette thèse propose ainsi la flexibilité psychologique comme une des constructions conceptuelles pouvant expliquer le mécanisme psychologique derrière l'impact positif des substances psychédéliques sur la santé mentale. Plusieurs études ont en effet suggéré que le bénéfice post-psychédélique était médié par une augmentation de la flexibilité psychologique (54, 93-95), définie comme la capacité à garder une ouverture d'esprit face aux pensées et émotions indésirables, à s'adapter aux demandes situationnelles, à rester en contact avec le moment présent, et à s'engager dans des actions guidées par ses propres valeurs (96-98).

Jusqu'à présent, aucune recherche n'a effectué d'évaluation de l'impact de l'utilisation de substances psychédéliques en contexte naturalistique sur la consommation d'alcool, à l'exception d'une seule étude rétrospective transversale anonyme en ligne menée par Garcia-Romeu et al. en 2019 (99). Cette étude recrutait spécifiquement des individus qui avaient diminué ou stoppé leur addiction à l'alcool par le biais de psychédéliques, et leurs résultats montraient que si 72% des sujets présentaient rétrospectivement les critères pour un TUA sévère, 83% des participants ne présentaient plus de critères suffisants pour un TUA après l'expérience. Cependant, aucune étude n'a à ce jour examiné l'impact de substances psychédéliques en contexte naturalistique sur la consommation d'alcool sans restreindre l'inclusion des participants à des individus ayant rapporté une subséquente diminution de leur consommation. Par conséquent, la présente étude et première partie de cette thèse visait à évaluer l'impact d'une expérience psychédélique sur la consommation d'alcool et son potentiel effet sur la flexibilité psychologique par le biais d'un questionnaire rétrospectif en ligne destiné à la population générale.

Enfin, si les études naturalistiques et cliniques laissent espérer que les psychédéliques puissent être utilisés comme outils thérapeutiques, il persiste des incertitudes quant aux paramètres de sécurité de ces substances. Dans un contexte de demande croissante d'accès à ces substances par les patients et alors que leur statut légal est en train d'évoluer dans le monde anglo-saxon (100), il paraît nécessaire de mieux caractériser les risques encourus par l'usage de psychédéliques, que ce soit sur le plan psychologique, psychiatrique, ainsi que physiologique. Leur faible potentiel addictogène est désormais bien établi (101) notamment du fait d'une tolérance rapide non sensible à des augmentations de dose et d'une absence de syndrome de sevrage (102, 103, 64). Ces éléments rassurants contribuent à rendre le trouble lié à l'usage des hallucinogènes (DSM-5) relativement rare, peu d'utilisateurs de psychédéliques rapportant une perte de contrôle par rapport à leur consommation (101). De la même manière, le potentiel d'abus ou de mésusage des psychédéliques est extrêmement faible (104), ce qui est notamment mis en lien avec leurs potentielles propriétés anti-addictives (59). Cependant, même si les études cliniques des dernières années suggèrent que les psychédéliques ont un profil de sécurité favorable quand administrés dans un contexte clinique contrôlé (74), leur utilisation en dehors d'un tel environnement peut entraîner des risques en termes de détresse psychologique ou d'exacerbation de troubles mentaux préexistants (105). Alors que les données récentes de la littérature semblent indiquer que les psychédéliques peuvent générer des expériences adverses émaillées d'intenses émotions négatives de peur ou d'anxiété (106), ces expériences de "bad trip" contribueraient à des effets psychologiques bénéfiques sur le long terme. Néanmoins, les conséquences psychologiques négatives faisant suite à une expérience psychédélique restent un sujet de débat, les effets négatifs apparaissant plus fréquemment dans les études naturalistiques et sondages que dans les études cliniques aux critères d'inclusion stricts (107-109), ce qui questionne les critères de sélection des patients candidats à de telles thérapies, mais aussi le rôle du contexte et de l'environnement encadrant l'expérience psychédélique comme facteurs prédictifs d'une réponse bénéfique à ces substances. Si les psychédéliques ont un avenir comme outil thérapeutique dans les troubles psychiatriques, le risque suicidaire post-psychédélique doit également être évalué, compte tenu des multiples cas rapportés de tentatives de suicide ou décès par suicide, bien que rares, survenus dans des contextes non cliniques (110-112).

Enfin, sur le plan somatique, les psychédéliques produisent des effets au niveau du système nerveux sympathique pouvant engendrer des augmentations transitoires de tension artérielle, de fréquence cardiaque, de température corporelle, ainsi que divers effets indésirables notamment digestifs (113). Même si les psychédéliques semblent bien tolérés sur le plan

physiologique et ce à des doses classiques (114-116), la littérature scientifique rapporte des cas d'intoxication et de mort par overdose par LSD (117, 118) et psilocybine (119, 111). Une récente revue de la littérature par Schlag et collaborateurs centrée sur les potentiels risques liés aux psychédéliques permet de constater une bonne tolérance cardiovasculaire dans les études cliniques citées, cependant cette revue n'effectue pas d'analyse quantitative des modifications physiologiques et n'a pas cherché à évaluer les autres effets indésirables somatiques rapportés dans les études cliniques (120). Compte tenu de l'effervescence socio-politique actuelle autour des thérapies psychédéliques, la deuxième partie de cette thèse cherchait ainsi à évaluer et synthétiser les données de sécurité de la littérature scientifique actuelle par le biais d'une méta-analyse des études cliniques psychédéliques publiées jusqu'alors, en portant une attention particulière aux effets cardiovasculaires et aux événements indésirables liés à ces substances.

Partie 1 : Matériel et méthodes

1.1 Étude rétrospective naturalistique

1.1.1 Collecte des données

Les données de cette étude ont été prélevées de janvier à septembre 2022 par le biais d'un questionnaire anonymisé diffusé sur internet à destination des utilisateurs français attestant d'une expérience psychédélique notable par le passé. Ce questionnaire évaluait de manière rétrospective la consommation d'alcool des participants avant et après l'expérience psychédélique. Des articles faisant la publicité de l'étude et contenant un lien vers le questionnaire (<https://sondage.app.u-paris.fr/>) ont été postés par la Société Psychédélique Française sur leur site (<https://societepsychedelique.fr>) ainsi que sur les réseaux sociaux (<https://www.facebook.com/psysocfr>; <https://twitter.com/sopsyfra>; <https://www.linkedin.com/company/societe-psychedelique-francaise/>). Il était nécessaire que les participants aient [1] un niveau de français suffisant pour comprendre et répondre au questionnaire, [2] qu'ils soient âgés d'au moins 18 ans, et [3] qu'ils aient eu une expérience psychédélique notable il y a plus de six mois. Il n'y avait pas de prérequis nécessaire concernant la consommation d'alcool des participants. Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé à l'écrit. Le protocole de recherche a été approuvé par le comité éthique de l'Université Paris Cité (IRB number : 000122020-67).

1.1.2 Mesures réalisées

Information démographique, utilisation de psychédéliques, caractéristiques de l'expérience psychédélique de référence

Le questionnaire sollicitait initialement des participants qu'ils fournissent des informations démographiques les concernant, telles que le genre, l'âge, le niveau d'éducation, la situation professionnelle, la situation maritale. Il était ensuite demandé aux répondants de repenser à leur plus importante expérience psychédélique à une époque où ils pouvaient également consommer de l'alcool régulièrement, et d'utiliser cette expérience psychédélique comme référence pour compléter le reste du questionnaire. Il a été demandé aux sujets questionnés à quand remontait

l'expérience psychédélique, leur âge au moment de l'expérience, le principal motif ou leur motivation pour la prise d'une substance psychédélique (e.g., curiosité, usage récréationnel, exploration personnelle, raison spirituelle ou religieuse, souhait de guérison, ou autre), et de quelle substance psychédélique spécifique il s'agissait (e.g., psilocybine/champignons hallucinogènes/truffes, LSD/1P-LSD/ALD-52, ayahuasca, N,N-DMT, mescaline (peyote, San Pedro), iboga/ibogaine, 5-Me-O-DMT, ou autre). Pour finir, il était demandé aux participants quelle était leur fréquence d'utilisation de substances psychédéliques.

Expérience mystique

La version française du Mystical Experience Questionnaire révisé (MEQ-30; 121) a été utilisée pour mesurer l'intensité de l'expérience psychédélique. Le MEQ-30 est conçu afin de pouvoir évaluer les phénomènes expérientiels de type mystico-spirituels pouvant se produire pendant une expérience psychédélique et comprend 30 items mesurés sur une échelle de 6 points allant de "pas du tout" (0) à "extrêmement" (6). Les participants ont ainsi pu repenser à l'intégralité de leur expérience psychédélique afin d'évaluer la présence et l'intensité de 30 potentiels phénomènes subjectifs décrits par le questionnaire. Le MEQ-30 comprend également 4 sous-échelles, qui sont : mysticisme, humeur positive, transcendance du temps et de l'espace, et ineffabilité. Le score de chacune de ces sous-échelles peut être utilisé pour calculer une moyenne totale (93), avec un score global de 60% ou plus sur chaque sous-échelle correspondant à une expérience mystique complète (122).

Consommation d'alcool et trouble de l'usage de l'alcool (TUA) : critères AUDIT et DSM

Critères DSM du TUA

Les critères DSM-5 du TUA ont été utilisés pour évaluer la présence et la sévérité de l'addiction à l'alcool chez les participants aux questionnaires (13, Annexes, Tableau S1) aux trois moments d'évaluation du sondage : pendant les 12 mois précédant l'expérience psychédélique, pendant le mois suivant l'expérience, et pendant les 6 derniers mois. Le diagnostic de TUA est porté quand deux ou plus des onze symptômes possibles sont présents. Ces critères contiennent trois critères de mésusage, sept critères de dépendance à l'alcool, et un critère concernant la présence de craving. Pour finir, trois niveaux de sévérité sont distingués : (1) léger (deux ou trois symptômes), (2) modéré (quatre ou cinq symptômes), et (3) sévère (à partir de six symptômes).

AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test

La version française (123) de l'AUDIT est composée de 10 questions cherchant à évaluer et détecter de manière précoce une consommation d'alcool à risque. Les répondants au questionnaire étaient classés en trois catégories en fonction de leur score pour chaque temps d'évaluation de l'étude : (1) absence de risque (abstinent ou faible consommation d'alcool), (2) probable mésusage d'alcool, et (3) probable dépendance. Les questions 1 à 3 mesurent la consommation d'alcool, 4 à 6 les comportements de consommation, 7 à 8 les réactions négatives et 9 à 10 les problèmes liés à l'alcool (124). Un score total de 8 sur un score maximal de 40 a été utilisé comme point de délimitation pour un probable mésusage d'alcool, indépendamment du genre du participant (125).

Flexibilité psychologique

La version française (126) du Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II) (97) a été utilisée pour évaluer la flexibilité psychologique des participants de l'étude. Ce questionnaire nécessite que les répondants évaluent à quel point 10 affirmations les concernant sont valides, sur une échelle de 7 points allant de (1) jamais vrai à (7) toujours vrai. Des scores élevés indiquent au total une plus grande flexibilité psychologique. Au cours de l'étude nous avons cherché à évaluer l'évolution de la flexibilité psychologique des sujets en calculant le score moyen à chaque temps d'évaluation ainsi que les différences moyennes de score entre les différents temps d'évaluation de l'étude.

1.1.3 Analyse des données

Une analyse statistique descriptive a été conduite sur les informations démographiques des participants et les caractéristiques de leur expérience psychédélique de référence telles que les scores au MEQ-30 et la proportion d'expérience mystique complète. Les données manquantes ont été gérées par une suppression par paire pendant l'analyse statistique. Aucune donnée manquante n'a été imputée artificiellement.

L'évolution de la consommation d'alcool a été évaluée pour l'ensemble de l'échantillon aux trois moments d'intérêt de l'étude, en utilisant chacun des instruments ou items suivants :

nombre moyen de jours de consommation par semaine, score AUDIT et catégorie de risque, catégorie DSM-5 de sévérité de TUA, présence de craving (critère issu du DSM), fréquence de “binge drinking” (critère issu du AUDIT), et nombre moyen de verres pendant une occasion ordinaire de consommation (critère issu du AUDIT). Des tests de McNemar appariés et des tests t de Student appariés ont été utilisés respectivement pour les variables catégorielles et les variables quantitatives.

Les participants ont par la suite été catégorisés en deux groupes pour la suite des analyses : (1) ceux qui ont réduit ou stoppé leur consommation d’alcool, et (2) ceux qui n’ont pas changé ou qui ont augmenté leur consommation d’alcool, selon la perception rapportée par les sujets concernant leur propre consommation et son évolution. Ces deux groupes ont été testés à la recherche de différences significatives en termes de (1) données démographiques, (2) caractéristiques de l’expérience psychédélique, (3) nombre moyen de jours de consommation par semaine, (4) catégorie AUDIT au départ, (5) catégorie de sévérité du TUA selon le DSM-5 au départ, (6) présence de craving, (7) intention pour l’expérience, (8) score AAQ-II de départ et (9) évolution du score AAQ-II, à l’aide de tests de *t* bidirectionnels pour les données quantitatives, et de tests de Fisher pour les données qualitatives.

Un modèle de régression logistique a également été utilisé pour évaluer si certaines variables pouvaient prédire l’amélioration ou la stabilité de la consommation d’alcool, la consommation d’alcool réduite étant considérée comme variable binaire dépendante d’intérêt et les autres variables comme possibles prédicteurs (e.g., score total MEQ-30, score AUDIT de départ, différence de score AAQ-II entre le premier point d’évaluation et les six derniers mois), pour l’intégralité des participants.

L’ensemble des analyses statistiques et de la gestion des données a été réalisé avec l’aide du logiciel R 4.2.1 (R Core Team, 2018).

1.2 Méta-analyse des données de tolérance

1.2.1 Algorithme de recherche systématique et processus de sélection des études

La méta-analyse constituant la deuxième partie de cette thèse a été réalisée selon les recommandations PRISMA (Annexes - Tableau S8). Elle est également enregistrée sur PROSPERO à la référence CRD42022358170.

Une recherche systématique comprenant les bases de données MEDLINE, PsycINFO et Embase a été effectuée en septembre 2022. Seules les publications parues entre 2000 et 2022 ont été incluses. Les bibliographies des articles identifiés par la recherche ont été analysées pour détecter d'éventuels autres articles d'intérêt.

La recherche sur chaque base de donnée a employé la combinaison de mots-clés suivante : ((ayahuasca) OR (psilocybin) OR (lysergic acid diethylamide) OR (DMT) OR (mescaline) OR (classic serotonergic psychedelic)) AND (treatment) AND (controlled trials). Par la suite, un système d'alertes sur la recherche effectuée a été mis en place sur PubMed afin d'être averti de toute publication plus récente pouvant remplir les critères d'éligibilité jusqu'à la publication de cette thèse.

Nous avons inclus dans cette méta-analyse les articles remplissant les critères suivants :

- publications en anglais ou français dans des journaux scientifiques comprenant un comité de relecture.
- travaux étudiant l'effet des substances psychédéliques suivantes : ayahuasca, psilocybine, LSD, DMT, ou mescaline.
- au sein d'un échantillon de patients adultes sains ou présentant un trouble d'ordre somatique, psychiatrique ou addictologique, notamment : épisode dépressif caractérisé, trouble anxieux, anxiété liée à une maladie menaçant le pronostic vital, trouble lié à l'usage de l'alcool, migraine.
- utilisant un design de type randomisé et contrôlé.
- comprenant une collecte de données concernant la tolérance cardiovasculaire et/ou les effets indésirables présentés par les participants de l'étude.

Les études ne remplissant pas l'ensemble de ces critères furent ainsi systématiquement exclues de l'analyse.

1.2.2 Extraction des données

Pour chaque étude sélectionnée, une extraction des données investiguant la tolérance cardiovasculaire a été réalisée à savoir la valeur maximale de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique, et de la pression artérielle diastolique, après la prise de psychédélique ou de placebo, exprimées en moyenne et écart type. En cas de données exprimées sous la forme d'erreur type de la moyenne, des algorithmes de conversion ont été utilisés pour obtenir la valeur de l'écart type. Nous avons également cherché à collecter toutes les données concernant les effets indésirables rapportés au cours de l'essai clinique, notamment les événements indésirables graves, que ce soit à la phase aiguë (pendant l'expérience psychédélique) ou au décours. En l'absence de collecte systématique des effets indésirables par les auteurs, les effets indésirables principaux rapportés dans le texte ont été inclus dans l'analyse quand ils ont été quantifiés. De manière à minimiser les biais de communication sélective ou de classement, nous avons contacté les auteurs des différents articles par email afin d'obtenir d'éventuelles données non publiées concernant les paramètres physiologiques cardiovasculaires et les effets indésirables. Les articles rédigés par un même groupe de recherche furent analysés de façon attentive afin d'éviter l'inclusion répétée de mêmes patients au sein de la méta-analyse.

1.2.3 Analyse des données

Nous avons utilisé le logiciel RevMan version 5.4 (Copenhague, Danemark ; the Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration) pour effectuer notre analyse de données. Au sein des études sélectionnées pour la méta-analyse, nous avons classé les posologies des différentes substances psychédéliques selon trois catégories : forte dose, dose modérée, et dose faible. Nous avons considéré une posologie supérieure à 100µg de LSD ou 20mg de psilocybine comme une forte dose. Une posologie comprise entre 50µg et 100µg de LSD, ou entre 10 et 20mg de psilocybine a été classée comme dose modérée. Et enfin, une posologie inférieure à 50µg de LSD ou 10mg de psilocybine est comptée comme dose faible. Les études concernant l'ayahuasca ont été considérées comme utilisant des fortes doses, la dose d'ayahuasca administrée étant basée sur de précédentes études affirmant son effet psychotrope intense à cette posologie (127).

L'effet standardisé que nous avons utilisé pour les données continues était la différence de moyenne standardisée (DMS). Nous avons notamment utilisé ce marqueur pour l'étude des

paramètres cardiovasculaires au moment de l'effet maximal (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique) entre les patients recevant des psychédéliques et ceux des groupes contrôles, pour chaque sous catégorie de dosage (c'est-à-dire forte dose, dose moyenne, dose faible). Les études n'ayant fourni les mesures cardiovasculaires que par des données ne pouvant être converties en moyenne et écart type au moment de l'effet maximal (i.e. graphiques, différence maximale) ont été néanmoins intégrées dans la revue qualitative.

Ces DMS ont été déterminées en utilisant la méthode de Cohen, via la différence entre les moyennes des mesures cardiovasculaires des deux groupes divisée par l'écart type poolé des mesures cardiovasculaires des participants. Ces calculs ont été réalisés pour la DMS de chaque groupe de dosage différent (forte dose, dose moyenne, dose faible) par rapport à leurs contrôles placebo (actif ou non). La DMS a également été analysée entre les différentes catégories de dosage (forte dose versus dose moyenne, etc). Enfin, des analyses de sous-groupes ont été effectuées en fonction du type de psychédélique.

Concernant l'effet standardisé analysé pour les données catégorielles, nous avons utilisé la différence de risque entre les effets indésirables présentés par les patients recevant des psychédéliques et les effets indésirables des groupes contrôles. Pareillement aux mesures cardiovasculaires, cette analyse a été reproduite entre chaque dosage et le placebo, ainsi qu'entre les différentes catégories de dosage. L'estimation de la différence de risque a été utilisée car elle mesure la différence entre les taux d'événements indésirables observés dans les deux groupes, et peut être calculée même lorsqu'il n'y a pas d'événements dans l'un ou l'autre des groupes, ce qui est fréquemment le cas au sein des études utilisant des psychédéliques. A l'échelle individuelle, la différence de risque représente la modification de la probabilité de subir l'événement (128). Quand un effet indésirable de faible gravité n'était concerné que par un nombre limité d'études, une analyse quantitative n'était pas pertinente, aussi nous n'en ferons que mention dans le cadre de la revue systématique. Tout effet indésirable a été considéré comme survenant pendant la période aiguë quand il est apparu dans les 12 heures suivant l'administration de psychédélique. Au-delà de ce délai, un événement indésirable est comptabilisé comme survenant pendant la période subaiguë, afin de minimiser la perte de données en comparant des études aux durées variables de suivi post-expérience.

Toutes ces analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires, qui tient compte à la fois de la variabilité entre les études et à l'intérieur de celles-ci. De plus, des analyses de sensibilité de type "leave-one-out" ont été effectuées pour garantir que les résultats globaux ne soient pas attribués à une seule étude.

Nous avons considéré qu'un effet standardisé était statistiquement significatif si son intervalle de confiance à 95% ne comprenait pas 0 ou si la p-value associée était inférieure à 0,05. Les analyses ont été réalisées pour une catégorie d'effets indésirables quand au moins deux études rapportaient des effets de cette catégorie (i.e. nausée, céphalées, vertige).

L'hétérogénéité des différentes études de l'analyse a été évaluée par le test Q, qui a été calculé pour toutes les analyses réalisées et jugé significatif lorsque la p-value associée était inférieure à 0,1. Lorsqu'un niveau d'hétérogénéité significatif était atteint, l'index I² a été calculé en utilisant l'équation $I^2 = [(Q - df)/Q] * 100\%$, indiquant le niveau d'hétérogénéité entre les études. Des valeurs I² de 25, 50 et 75 indiquent respectivement une hétérogénéité faible, modérée ou élevée entre les essais cliniques en question.

PARTIE 2 : RESULTATS

2.1 Étude rétrospective naturalistique

2.1.1 Recrutement et échantillon

A l'issue de la période de recrutement, 555 individus ont trouvé le questionnaire en ligne et ont cliqué sur le lien, parmi lesquels 481 ont consenti à participer à l'étude. Les données ont été incluses dans l'analyse finale quand les détails de la consommation d'alcool ont été fournis pour les trois temps d'intérêt de l'étude (durant les 12 mois avant l'expérience psychédélique de référence, durant le mois suivant l'expérience, et durant les 6 derniers mois avant le questionnaire), sans que les participants aient nécessairement complété l'intégralité du questionnaire. Cela représentait au total 184 individus. Trois participants furent exclus de l'analyse du fait de l'utilisation d'une substance non considérée comme un psychédélique classique. Pour terminer, 21 individus furent exclus du fait d'une absence de consommation d'alcool durant les 12 mois précédents l'expérience psychédélique. L'échantillon final comprenait ainsi 160 participants.

Parmi ces individus, 120 ont répondu à l'intégralité du questionnaire et notamment aux questions concernant les données de l'AAQ-II aux trois temps d'intérêt, permettant une analyse de l'évolution de la flexibilité psychologique pour ces 120 participants. Le temps médian pour compléter le questionnaire était de 21.48 minutes (écart inter-quartile : 16.48-30.07). Aucune donnée aberrante n'a été détectée pour les sujets prenant moins de 15 minutes pour compléter le questionnaire, bien qu'ils avaient tendance à ne pas répondre aux questions de l'AAQ-II trouvées en deuxième partie de questionnaire.

Les données sociodémographiques de l'étude sont rapportées au sein du Tableau 1. L'âge moyen des participants était de 35.20 ans (SD = 9.75; min = 20; max = 68), dont 50.0% d'hommes, 27.5% de femmes, et 22.5% n'ayant pas spécifié leur genre. La moitié des participants étaient célibataires, divorcés ou séparés (51.2%), avec un niveau d'éducation comprenant des études supérieures pour 57% d'entre eux, et un niveau d'éducation type baccalauréat pour 15% d'entre eux.

Tableau 1. *Statistiques descriptives des participants.*

	Echantillon total (N = 160)	Diminution ou arrêt (N = 93)	Pas de modification (N = 67)	p
Age (Années)	35,20 (9,75)	35,18 (9,74)	35,22 (9,85)	0,98
Genre (féminin %)	27,5	26,9	28,4	0,86
Education (%)				
Université	57	58	56	0,74
Lycée général	15	11	21	0,11
Filière pro	23	28	17	0,12
Brevet ou moins	5	3	6	0,45
Age lors de l'expérience	29,73 (10,03)	29,48 (10,37)	30,06 (9,59)	0,72
MEQ-30 total	3,04 (1,11)	3,20 (1,10)	2,82 (1,08)	0,03
MEQ-30 expérience totale (%)	30	36	21	0,04
AAQ-II initial	43,44 (11,86)	40,77 (11,18)	47,18 (11,89)	0,003
Age lors de la première consommation	14,24 (2,75)	14,32 (2,40)	14,12 (3,18)	0,65
Nombre moyen de jours de consommation par semaine				
12 mois avant	3,17 (3,41)	3,43 (4,00)	2,83 (2,35)	0,28
1 mois après	2,20 (3,09)	1,70 (3,49)	2,90 (2,28)	0,02
les 6 derniers mois	2,37 (2,62)	1,77 (2,41)	3,19 (2,70)	< 0,001
Craving				
12 mois avant	28,75%	38,70%	14,93%	0,001
1 mois après	10,62%	9,68%	11,94%	0,8
les 6 derniers mois	20,00%	18,28%	22,39%	0,55
Catégorie AUDIT initiale				
Faible risque	41,25%	35,48%	49,25%	0,1
Mésusage probable	27,50%	26,88%	28,36%	0,86
Dépendance probable	31,25%	37,63%	22,39%	0,06
Score AUDIT				
12 mois avant	11,04 (8,30)	12,48 (9,34)	9,04 (6,11)	0,009
1 mois après	5,49 (5,53)	4,03 (4,87)	7,50 (5,78)	< 0,001
les 6 derniers mois	6,69 (7,08)	5,07 (6,29)	8,94 (7,53)	< 0,001
Diagnostic DSM initial				
Pas de TUA	89 (55,6%)	43 (46,24%)	46 (68,66%)	0,006
TUA léger	27 (16,9%)	18 (19,35%)	9 (13,43%)	0,39
TUA modéré	17 (10,6%)	10 (10,75%)	7 (10,45%)	1
TUA sévère	27 (16,9%)	22 (23,66%)	5 (7,46%)	0,009
Raison de l'expérience (%)				
Récréationnelle	36,9	31,2	44,8	0,09
Exploration de soi	22,5	25,8	17,9	0,25
Curiosité	19,4	18,3	20,9	0,69
Thérapeutique	7,5	8,6	6	0,76
Spirituelle	5,6	7,5	2,9	0,31
Autre	8,1	8,6	7,5	1

Pour les variables catégorielles, des tests de Fisher ont été réalisés. Pour les variables continues : les données sont décrites par Moyenne (ET) et des tests de T ont été réalisés.

AAQ-II score: Acceptance and Action Questionnaire ; MEQ-30: Mystical Experience

2.1.2 Expérience psychédélique de référence

La substance psychédélique la plus utilisée était le LSD (53.7%), suivi de la psilocybine (30.6%). La plupart des sujets ont rapporté avoir utilisé une dose “typique” (50.0%) ou “plus élevée qu’une dose typique” (24.4%). Approximativement un tiers des participants relatait avoir déjà utilisé une substance psychédélique entre 1 et 10 fois au moment de la réalisation du questionnaire, et 13.1% des répondants rapportaient avoir utilisé des psychédéliques plus de 100 fois. L’expérience psychédélique de référence s’est produite il y a moins de 5 ans pour 79.4% des sujets.

Le score moyen du MEQ-30 était de 3.04 ($SD = 1.11$), et 30% des participants étaient catégorisés comme ayant eu une expérience mystique complète (cf. Tableau 1). L’âge moyen lors de l’expérience psychédélique était de 29.7 ($SD = 10.03$). La principale motivation ou intentionnalité pour cette expérience était récréationnelle pour 36.9%, l’exploration de soi pour 22.5%, la curiosité pour 19.4%, un but thérapeutique pour 7.5%, et de l’exploration religieuse ou spirituelle pour 5.6% des participants (cf. Tableau 1).

2.1.3 Consommation d’alcool avant l’expérience

La consommation d’alcool de départ a été évaluée pour l’ensemble de l’échantillon. Les scores AUDIT indiquent que la consommation basale d’alcool des participants pouvait être rétrospectivement qualifiée comme constituant un risque faible pour 41.25%, un mésusage à risque pour 27.5%, et comme représentant une probable dépendance à l’alcool pour 31.25% (cf. Tableau 1). Selon les critères du DSM-5, 55.6% des sujets ne présentaient pas de critères pour un trouble lié à l’usage de l’alcool lors du premier temps d’évaluation, tandis que 16.9% d’entre eux présentaient les critères pour un TUA léger, 10.6% pour un TUA modéré, et 16.9% pour un TUA sévère (cf. Tableau 1). Nos données montrent également que 28.75% des participants signalent des cravings en alcool pendant les 12 mois précédant l’expérience psychédélique, et que le nombre moyen de jours de consommation d’alcool par semaine était de 3.17 ($SD = 3.41$; cf. Tableau 1). Enfin, 32.5% des participants relatent boire moins de 3 verres d’alcool standard durant une journée ordinaire, tandis que 33.12% d’entre eux signalent entre 3 et 4 verres, 16.25% entre 5 et 6 verres, 10% entre 7 et 9 verres, et 8.13% plus de 10 verres par occasion.

2.1.4 Impact de l'expérience psychédélique sur la consommation d'alcool

L'évolution du nombre de jours de consommation d'alcool par semaine est illustrée par la Figure 4. Une réduction du nombre de jours de consommation d'alcool a été démontrée entre le premier moment d'évaluation ($M = 3,17$; $SD = 3,41$) et un mois post-expérience ($M = 2,20$; $SD = 3,09$), $t(159) = 5,28$, $p < 0,001$, ainsi qu'entre la consommation de départ et durant les six derniers mois ($M = 2,37$; $SD = 2,62$), $t(159) = 3,59$, $p < 0,001$. Nos données ne révèlent pas un changement significatif entre le premier mois après l'expérience et les six derniers mois, $t(159) = -1,09$, $p = 0,27$. Une diminution de la proportion d'individus présentant des cravings a été également montrée entre le premier temps d'évaluation et un mois après l'expérience (28,75% vs. 10,62%; $p < 0,001$), ainsi qu'entre le même point de départ et les six derniers mois (28,75% vs. 20%; $p = 0,03$). Cependant, nos données montrent également un rebond significatif de la proportion d'individus avec des cravings entre le premier mois après l'expérience et les six derniers mois avant le questionnaire ($p = 0,002$).

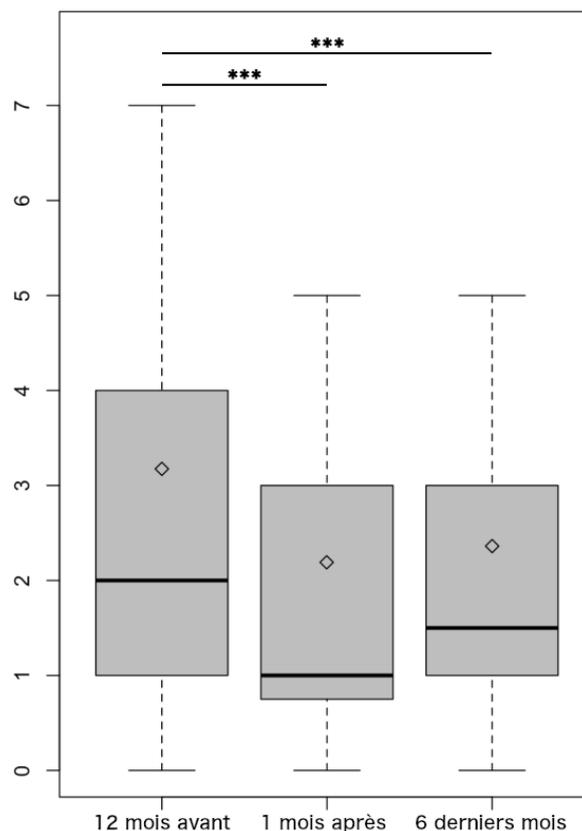


Figure 4. Évolution du nombre de jours de consommation par semaine après une expérience psychédélique. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$

Nous avons constaté une augmentation de la proportion d'individus n'ayant plus les critères d'un trouble de l'usage de l'alcool selon le DSM-5 entre le premier temps d'évaluation et un mois après l'expérience (55,6% vs 79,4% ; $p < 0,001$), et entre le premier temps d'évaluation et les 6 derniers mois (55,6% vs 72,5% ; $p < 0,001$). De même, une diminution de la proportion de sujets avec un TUA sévère a également été constatée entre le point de départ et un mois après l'expérience (16,9% vs 4,4% ; $p < 0,001$), ainsi qu'entre le premier temps d'évaluation et les 6 derniers mois (16,9% vs 8,7% ; $p = 0,016$).

Nos résultats ont également indiqué une diminution des scores AUDIT entre l'évaluation du score avant expérience psychédélique ($M = 11,04$, $SD = 8,30$) et le premier mois post-expérience ($M = 5,49$, $SD = 5,53$), $t(159) = 9,21$, $p < 0,001$, ainsi qu'entre l'évaluation pré-psychédélique ($M = 11,04$, $SD = 8,30$) et les six derniers mois ($M = 6,69$, $SD = 7,08$), $t(159) = 6,30$, $p < 0,001$. Cependant, nos données ont démontré une augmentation des scores AUDIT entre le premier mois post-expérience ($M = 5,49$, $SD = 5,53$) et les six derniers mois ($M = 6,69$, $SD = 7,08$), $t(159) = -2,74$, $p = 0,007$. L'analyse statistique a également révélé une augmentation significative de la proportion d'individus présentant des consommations de faible risque entre le premier temps d'évaluation et la période post-psychédélique (41,2% vs. 73,1%, $p < 0,001$) et entre le même point de départ et les six derniers mois (41,2% vs. 71,2%, $p < 0,001$). Nous n'avons pas montré de différence significative pour la catégorie de faible risque entre les deux temps d'évaluation post-expérience (73,1% vs. 71,2%, $p = 0,69$). Une réduction significative du nombre de participants classifiés comme présentant un mésusage à risque a été démontrée, avec une évolution allant de 27,5% au point de départ à 17,5% un mois après l'expérience ($p = 0,03$), et 10,6% durant les six derniers mois ($p < 0,001$). Une réduction similaire dans le nombre de participants avec une dépendance probable à l'alcool a été trouvée, de 31,2% au point de départ à 9,4% pendant le premier mois post-psychédélique ($p < 0,001$), et 18,1% au temps final d'évaluation ($p = 0,001$). Cependant, nous avons pu constater une augmentation significative du nombre d'individus avec une dépendance probable à l'alcool entre le premier mois post-expérience et les six derniers mois avant le questionnaire (9,4% vs. 18,1%, $p = 0,006$).

De la même manière, une augmentation significative de la proportion d'individus ne présentant plus d'épisodes de binge drinking a été détectée lors du premier mois après l'expérience psychédélique (14,4% vs 40,6%; $p < 0,001$), et durant les six derniers mois (36,2%; $p < 0,001$). Les répondants qui présentaient des épisodes de binge drinking quotidiens ont également diminué en nombre durant le mois suivant l'expérience (9,4% vs 3,1%; $p = 0,009$). Nos données ont aussi montré que de nombreux participants rapportant initialement des épisodes de binge

drinking hebdomadaires (30,6%) n'ont pas poursuivi ce comportement lors du premier mois post-expérience (17,5%; $p < 0,001$) ni durant les six derniers mois (17,5%; $p = 0,001$).

Enfin, comme illustré par la Figure 5., nous avons constaté une augmentation significative de la proportion de sujets relatant une consommation inférieure à trois verres par journée ordinaire durant le mois post-psychédélique (32,5% vs 55,6%; $p < 0,001$), et pendant les six derniers mois (56,2%; $p < 0,001$). L'impact positif de l'expérience a également été retrouvé entre le premier temps d'évaluation et le premier mois post-expérience concernant les individus consommant entre 7 et 9 verres par jour ($p = 0,03$), et cet effet est encore plus prononcé chez les individus consommant initialement plus de 10 verres par jour ($p = 0,004$).

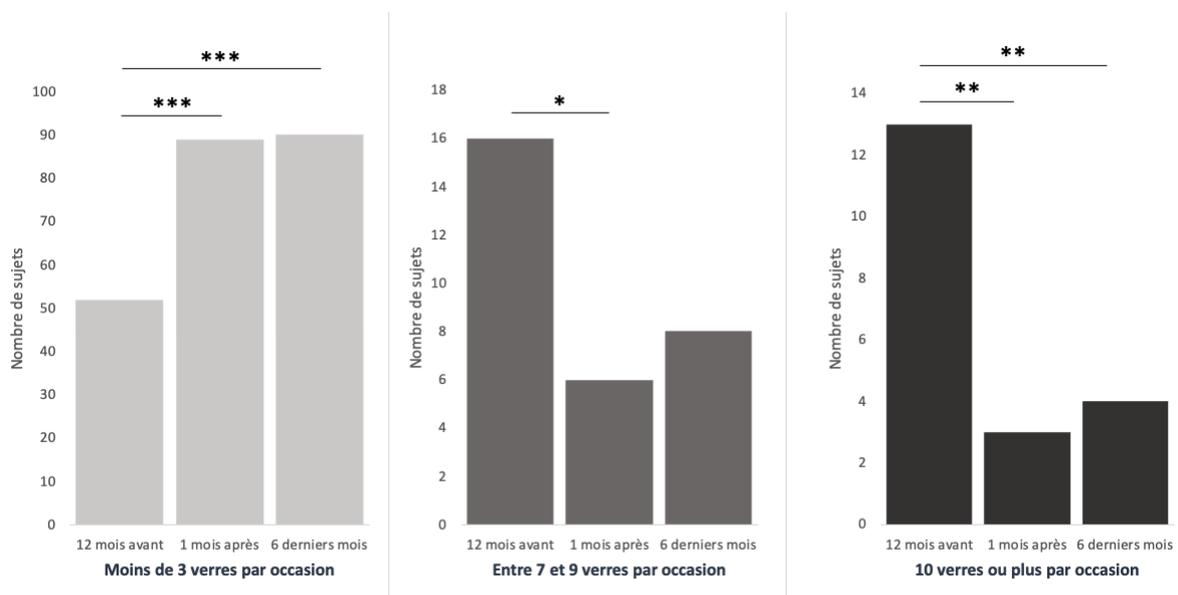


Figure 5. Évolution du nombre de verres consommés au cours d'une occasion.

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$

2.1.5 Comparaison de la consommation d'alcool et des caractéristiques de l'expérience psychédélique en fonction de l'évolution de la consommation d'alcool

Aucune différence en termes de données démographiques n'a été démontrée (cf. Tableau 1). Nos données mettent en avant une différence significative concernant le score total MEQ-30 ($p = 0,03$) et concernant la proportion d'expérience mystique complète (36% vs 21%; $p = 0,04$), entre le groupe ayant rapporté une diminution de la consommation d'alcool et le groupe dont la consommation est restée stable voire s'est aggravée.

Dans le groupe qui a réduit sa consommation au décours de l'expérience, les participants ont initialement signalé plus de cravings dans la période d'évaluation pré-psychédélique ($p = 0,001$), un score AUDIT de départ plus élevé ($p = 0,009$), et un TUA plus sévère ($p = 0,009$) comparativement au groupe n'ayant pas diminué sa consommation d'alcool. Une proportion significativement supérieure d'individus ne remplissaient rétrospectivement pas les critères DSM du TUA au point de départ au sein du groupe dont la consommation d'alcool n'a pas diminué ($p = 0,006$).

Le nombre moyen de jours de consommation par semaine et les scores AUDIT ont corroboré la réduction de la consommation d'alcool rapportée par les participants lorsque cela était le cas, avec des scores significativement plus faibles durant le mois post-psychédélique ($p = 0,02$; $t = 2,4456$, $df = 158$ et $p < 0,001$; $t = 4,1135$, $df = 158$, respectivement) et durant les six derniers mois ($p < 0,001$; $t = 3,484$, $df = 158$ et $p < 0,001$; $t = 3,5286$, $df = 158$), quand ces scores étaient comparés à ceux du groupe de participants n'ayant pas modifié bénéfiquement leur consommation d'alcool. Ces résultats sont également présentés au sein du Tableau 1.

Enfin, il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de motivations ou intentionnalité pour l'expérience psychédélique.

2.1.6 Flexibilité psychologique

Pour l'ensemble de l'échantillon, il y a eu une augmentation significative des scores AAQ-II entre le premier moment d'évaluation et le premier mois après l'expérience psychédélique (Différence moyenne = 5,25, Écart-type = 9,55 ; $p < 0,001$; $t = -6,0311$, $ddl = 119$), entre ce même moment et les six derniers mois (Différence moyenne = 6,71, Écart-type = 10,62 ; $p < 0,001$; $t = -6,9208$, $ddl = 119$), et entre un mois après l'expérience psychédélique et les six derniers mois (Différence moyenne = 1,46, Écart-type = 7,58 ; $p = 0,03$; $t = -2,0945$, $ddl = 119$).

Les scores AAQ-II de départ étaient significativement plus bas dans le groupe de participants qui ont réduit leur consommation d'alcool, $t(118) = 3,01$, $p = 0,003$. Comme le montre la Figure 6, ce groupe de répondants a montré une augmentation statistiquement significative des scores AAQ-II, avec un changement plus important dans les scores AAQ-II par rapport aux participants dont la consommation d'alcool n'a pas évolué positivement un mois après l'expérience, $t(118) = 3,22$, $p = 0,002$; et au dernier temps d'évaluation, $t(118) = -4,17$, $p < 0,001$.

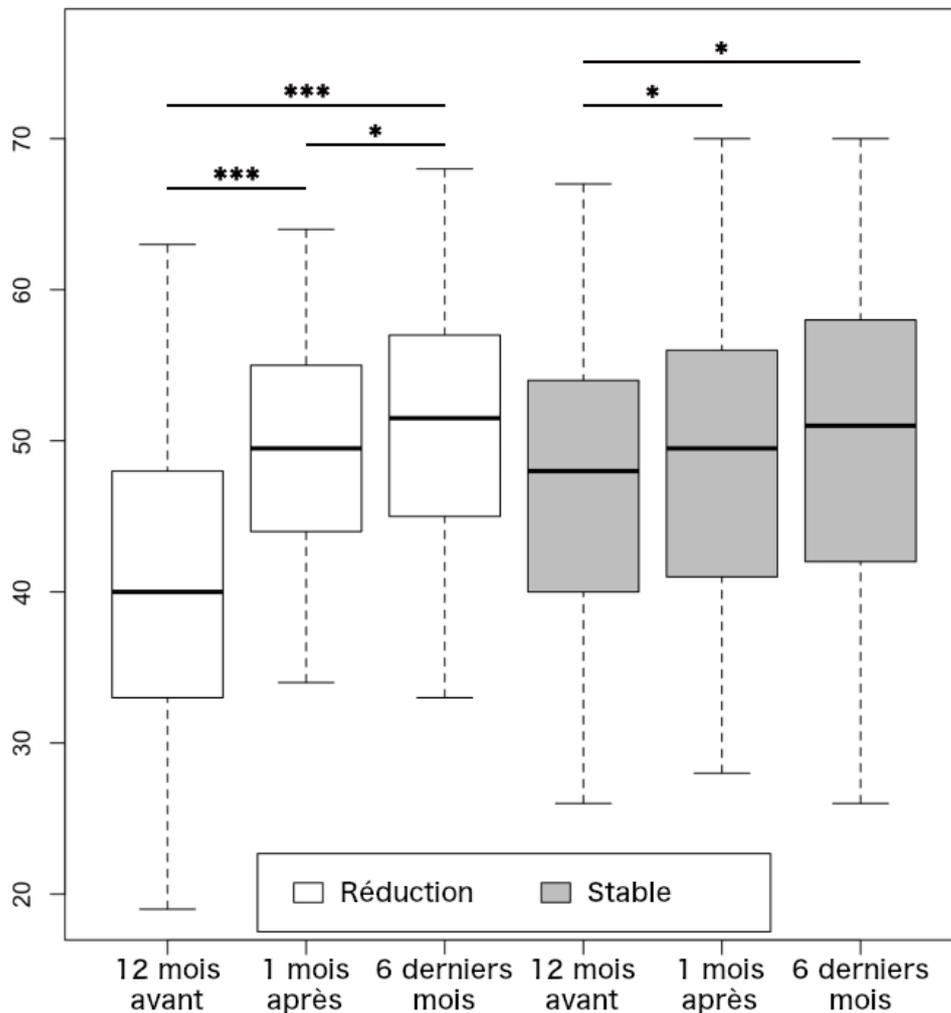


Figure 6. Évolution des scores AAQ-II après l'expérience psychédélique, comparant les sujets ayant réduit leur consommation d'alcool et les sujets dont la consommation est restée stable.

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$

Les résultats de l'analyse de corrélation ont pu montrer une association significativement positive entre la différence en terme de score AAQ-II entre le premier temps d'évaluation et un mois post-psychédélique, et le score total MEQ-30 ($r(118) = 0,31, p < 0,001$) pour l'échantillon entier. Ces résultats furent reproduits au dernier temps d'évaluation du questionnaire ($r(118) = 0,18, p = 0,05$). Les autres coefficients de corrélation comprenant également les sous-scores MEQ-30 sont disponibles au sein de l'annexe (Tableaux S3&S4).

Sur l'ensemble des participants, nos données indiquaient également une corrélation négative entre le nombre de jours de consommation par semaine un mois après l'expérience

psychédélique et le changement en termes de scores AAQ-II ($r(118) = -0,32, p < 0,001$), et cette corrélation négative était également présente entre le nombre de jours de consommation et le score total MEQ-30 ($r(118) = -0,18, p = 0,04$). Cette corrélation avec le changement de score AAQ-II n'était cependant plus significative lors de l'évaluation concernant la consommation durant les 6 mois avant la passation du questionnaire ($p = 0,06$), de même que la corrélation avec le score MEQ-30 ($p = 0,30$ pour score total MEQ-30). Les coefficients de corrélation comprenant également les sous scores MEQ-30 sont présentés dans l'annexe (Tableaux S5&S6).

Les résultats du modèle de régression logistique sont présentés au sein du Tableau S7. Cette analyse a permis de montrer que le score AUDIT de départ, $\text{Exp}(B) = 1,10, 95\% \text{ CI}[1,03, 1,17], p = 0,003$, et les changements en termes de scores AAQ-II ($\text{Exp}(B) = 1,08, 95\% \text{ CI}[1,03, 1,13], p = 0,003$) étaient des facteurs prédictifs significatifs d'une réduction de la consommation d'alcool après l'expérience psychédélique.

2.2 Méta-analyse

2.2.1 Identification des études à inclure

Le processus de sélection des articles est décrit par un diagramme sur la Figure S1 (Annexes - Figure S1), et a suivi les recommandations PRISMA. A l'issue de cette recherche systématique, 30 études remplissaient les critères d'inclusion (129-158). Les caractéristiques principales des études incluses sont présentées au sein du Tableau 2.

Les substances psychédéliques utilisées au sein des différents essais cliniques étaient en majorité la psilocybine pour 16 études (53%), le LSD pour 11 études (37%), et l'ayahuasca pour 4 études (13%). En termes de posologie, 19 études (64%) ont utilisé une forte dose, 15 études (50%) ont utilisé une dose modérée et 5 études (17%) ont utilisé une faible dose. Sur l'ensemble des essais cliniques, les participants étaient des sujets sains dans 17 études (57%), ou des patients souffrant de trouble anxieux lié à une maladie menaçant le pronostic vital (5 études, 17%), d'épisode dépressif caractérisé (4 études, 13%), de migraine (2 études, 7%), de trouble lié à l'anxiété sociale (1 étude), et de trouble lié à l'usage de l'alcool (1 étude). La majorité des études avaient un design en cross-over (57%) plutôt qu'en parallèle (43%), avec la majorité du temps une seule prise de psychédélique (67%). Dans la plupart des études, le groupe contrôle bénéficiait d'un placebo classique ou d'un placebo actif comprenant une très

faible dose de psychédélique (138, 139, 142), de la niacine (144, 153), de la diphenhydramine (130), ou encore du méthylphénidate (140).

2.2.2 Effets secondaires graves

Sur l'ensemble des études incluses dans la revue qualitative, comprenant au total 1031 prises de psychédéliques, un seul cas d'événement indésirable grave a été rapporté à la phase aiguë, au sein de l'étude de Holze et al. de 2023 (146). Il s'agit d'un patient ayant présenté des idées délirantes et une anxiété intense. Au total, 13 patients ont pu présenter un épisode comprenant de la dissociation, des idées transitoires de persécution ou de référence, ou de la désorganisation cognitivo-comportementale. Cependant, ces caractéristiques psychotiques n'ont pas été rapportées comme durables dans le temps, et aucun patient n'a effectué une transition vers une pathologie chronique de type schizophrénique.

Pendant l'expérience psychédélique, seulement un patient au total a présenté des idées suicidaires temporaires (130), mais ce dernier n'a pas nécessité de traitement médicamenteux et n'a pas été comptabilisé comme événement indésirable grave. Il n'y a pas eu de tentative de suicide induite par l'expérience psychédélique à la phase aiguë. Sur l'ensemble des patients, l'administration de traitement anxiolytique ou antipsychotique a été jugée comme nécessaire pendant l'expérience dans 5 cas : benzodiazépines non précisées pour 2 patients pour anxiété (138), lorazepam pour anxiété intense (139), midazolam pour épisode psychotique transitoire (154) et lorazepam associé à olanzapine pour idées délirantes de persécution et anxiété transitoire (147). Des antalgiques furent également nécessaires pour trois patients au sein de l'étude de Gasser et al. de 2014 (138).

A la phase subaiguë, plusieurs études ont rapporté un risque d'apparition ou de recrudescence d'idées suicidaires ainsi qu'un risque d'auto-mutilation (139, 154). En effet, Goodwin et al. de 2022 (139) rapportent que 4 patients (2 ayant reçu 25 mg de psilocybine et 2 ayant reçu 10 mg de psilocybine) ont présenté des idées suicidaires entre le lendemain et trois semaines après l'expérience psychédélique. De même, 2 patients ont eu des comportements d'auto-mutilation dans le groupe 25 mg, et 1 patient dans le groupe 10 mg. Comparativement, sur la même période, il n'y avait pas d'idées suicidaires ou d'auto-mutilations rapportées dans le groupe ayant reçu le placebo actif (1 mg de psilocybine). Entre la troisième semaine et la 12ème semaine (fin de l'étude), il persistait des comportements suicidaires et/ou auto-agressifs chez 5

patients dont 3 dans le groupe 25 mg, 1 dans le groupe 10 mg, et 1 dans le groupe placebo actif, ainsi que des idées suicidaires isolées chez 1 patient du groupe 10 mg. Ces patients présentaient des idées suicidaires avant l'administration de psychédélique pour 21 d'entre eux dans le groupe 25 mg, 27 d'entre eux dans le groupe 10 mg, et 19 d'entre eux dans le groupe 1 mg. Les trois participants du groupe 25 mg rapportant des comportements suicidaires à l'issue de la troisième semaine de suivi présentaient tous des antécédents de tentatives de suicide ou d'auto-mutilation avant l'essai clinique, et n'ont pas décrit de réponse thérapeutique aux psychédéliques. Dans l'étude de Rucker et al. de 2022 (154), on a également constaté l'apparition d'idées suicidaires chez un patient ayant reçu 10 mg de psilocybine (à J19 post-psychédélique, pendant un jour seulement). Comparativement, un participant du groupe placebo de cette étude a également rapporté des idées suicidaires à plusieurs reprises (à J4 pendant 5 jours, puis à J18 pendant 17 jours). Les autres études incluses dans cette revue qualitative n'ont pas rapporté d'idées suicidaires persistantes après l'expérience psychédélique.

Nous soulignons également que sur l'ensemble des essais cliniques, il n'y a pas eu d'épisode psychotique prolongé au-delà de l'expérience aiguë induite par la substance psychédélique, pas de nécessité d'administrer un traitement antipsychotique au long cours, et pas de nécessité d'hospitalisation pour des symptômes psychotiques persistants. De la même manière, il n'y a pas eu de trouble lié à l'usage des hallucinogènes rapporté, et pas de syndrome post-hallucinatoire persistant relaté par les participants des essais cliniques.

2.2.3 Mesures cardiovasculaires

Une augmentation significative plus importante du pic maximal de fréquence cardiaque a été retrouvée dans le groupe psychédéliques à forte dose comparativement au placebo ($n = 5$ études, 190 sujets; DMS = 0,69, IC95% : 0,21 à 1,17, $p = 0,004$; hétérogénéité : $\chi^2 = 9,26$, $p = 0,05$, $I^2 = 57\%$), aux psychédéliques à faible dose ($n = 5$ études, 301 sujets; DMS = 0,52, IC95% : 0,12 à 0,92, $p = 0,01$; hétérogénéité : $\chi^2 = 10,14$, $p = 0,04$, $I^2 = 61\%$) et aux psychédéliques à dose modérée ($n = 5$ études, 254 sujets; DMS = 0,33, IC95% : 0,08 à 0,59, $p = 0,01$; $I^2 = 0\%$). De la même façon, une augmentation plus importante du pic de fréquence cardiaque a été retrouvée lors de l'utilisation de psychédéliques à dose modérée par rapport au placebo ($n = 7$ études, 324 sujets; DMS = 0,63, IC95% : 0,40 à 0,85, $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$). Néanmoins, nous n'avons pas montré de différence significative entre l'utilisation de psychédéliques à faible dose et de placebo ($n = 4$ études, 148 sujets; DMS = 0,08, IC95% : -0,25 à 0,41, $p = 0,63$), de même

qu'entre l'utilisation de psychédéliques à dose modérée et à faible dose ($n = 3$ études, 108 sujets; $DMS = 0,26$, $IC95\% : -0,14$ à $0,66$, $p = 0,2$). L'analyse en leave-one-out montre que la significativité devient une tendance statistique dans la comparaison forte dose versus placebo lors du retrait de l'étude Holze et al. de 2022 ($p = 0,06$) et dans la comparaison forte dose versus faible dose lors du retrait de l'étude Holze et al. de 2021 ($p = 0,06$).

Une augmentation plus importante du pic de pression artérielle systolique (PAS) a été retrouvée dans le groupe psychédéliques à forte dose par rapport au groupe placebo ($n = 4$ études, 230 sujets; $DMS = 0,93$, $IC95\% : 0,66$ à $1,21$, $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$), par rapport au groupe faible dose ($n = 4$ études, 277 sujets; $DMS = 0,65$, $IC95\% : 0,23$ à $1,07$, $p = 0,002$; hétérogénéité : $\chi^2 = 7,88$, $p = 0,05$, $I^2 = 62\%$), et par rapport au groupe dose modérée ($n = 4$ études, 238 sujets; $DMS = 0,29$, $IC95\% : 0,03$ à $0,55$, $p = 0,03$; hétérogénéité : $\chi^2 = 2,35$, $p = 0,67$, $I^2 = 0\%$). L'analyse en leave-one-out montre que la significativité devient une tendance statistique lors du retrait de l'étude de Griffiths et al. (2011) ($p = 0,06$) concernant l'analyse entre le groupe forte dose et le groupe faible dose, et une perte de la significativité a été retrouvée lors du retrait de l'étude de Holze et al. (2022) ($p = 0,12$) concernant l'analyse entre le groupe forte dose et le groupe dose modérée.

Tableau 2. Résumé des caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse

Étude	Psychédélique et posologie	Nombre de prises	Design	Placebo	Population	Sujets inclus PSY/PLA	Événement indésirable grave PSY/PLA
Bershad et al., 2020	LSD 13mcg	1	CO	PLA	HC	20/20	NC
Bogenschutz et al., 2022	PSILO 25mg/70kg - 25-40mg/70kg	2	PA	DIPHEN 50 or 100mg	TUA	48/45	0/3
Bravermanova et al., 2018	PSILO 0,26mg/kg	1	CO	PLA	HC	20/20	NC
Carhart-Harris et al., 2021	PSILO 25mg	2	PA	PSILO 1mg + ATD	EDC	30/29	0/0
Dolder et al., 2016	LSD 100mcg	1	CO	PLA	HC	24/24	0/0
Dos Santos et al., 2012	AYA 0.75mg DMT/kg	2	PA	PLA	HC	17/17	NC
Dos Santos et al., 2021	AYA 2mL/kg	1	PA	PLA	SAD	9/8	0/0
Family et al., 2020	LSD 5/10/20mcg	6	PA	PLA	HC	12x3/12	0/0
Family et al., 2022	LSD 50/75/100mcg	2	CO	PLA	HC	12-24-3/10	0/0
Gasser et al., 2014	LSD 200mcg	2	PA	LSD 20mcg	LTD	8/4	0/0
Goodwin et al., 2022	PSILO 25mg/10mg	1	PA	PSILO 1mg	EDC	79-75/79	4-4/0
Griffiths et al., 2006	PSILO 30mg/70kg	1	CO	METHYLPHENIDATE 40mg	HC	30/30	NC
Griffiths et al., 2011	PSILO 5/10/20/30mg/70kg	1	CO	PLA	HC	18x3/18	0/0
Griffiths et al., 2016	PSILO 22-30mg/kg	1	CO	PSILO 1 or 3mg	LTD	29/27	0/0
Griffiths et al., 2018	PSILO 20-30mg/70kg	2	PA	PSILO 1mg	HC	50/25	0/0
Grob et al., 2011	PSILO 0,2mg/kg	1	CO	NIACINE 250mg	LTD	12/12	0/0

Tableau 2. Résumé des caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse

Hasler et al., 2004	PSILO 45/115/215/315 mcg/kg	1	CO	PLA	HC	8x3/8	0/0
Holze et al., 2020	LSD 100mcg	1	CO	PLA	HC	28/28	0/0
Holze et al., 2021	LSD 25/50/100/200mcg	1	CO	PLA	HC	16x4/16	0/0
Holze et al., 2022	LSD 100/200mcg / PSILO 15mg/30mg	1	CO	PLA	HC	28x4/28	0/0
Holze et al., 2023	LSD 200mcg	2	CO	PLA	LTD	37/37	1/0
Olbrich et al., 2021	LSD 100mcg	2	CO	PLA/KETAN	HC	25/25	NC
Palhano-Fontes et al., 2019	AYA 0.36mg/kg	1	PA	PLA	EDC	14/15	0/0
Rocha et al., 2021	AYA 1mL/kg	1	PA	PLA	HC	11/11	0/1
Ross et al., 2016	PSILO 0,3mg/kg	1	CO	NIACINE 250mg	LTD	14/15	0/0
Rucker et al., 2022	PSILO 10/25mg	1	PA	PLA	HC	30-30/29	0/0
Schindler et al., 2021	PSILO 0,143mg/kg	1	CO	PLA	MIG	12/12	0/0
Schindler et al., 2022	PSILO 0,143mg/kg	3	PA	PLA	MIG	8/6	0/0
Schmid et al., 2015	LSD 200mcg	1	CO	PLA	HC	16/16	0/0
von Rotz et al., 2023	PSILO 0.215 mg/kg	1	PA	PLA	EDC	26/26	0/0

PSY : psychédélique ; LSD : acide lysergique diéthylamide ; AYA : ayahuasca ; PSILO : psilocybine ; PLA : placebo ; KETAN : ketansérine ; DIPHEN : diphenhydramine ; CO : cross-over ; PA : parallèle ; HC : healthy controls (contrôles sains) ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; LTD : life threatening disease (anxiété liée à une maladie menaçant le pronostic vital) ; SAD : social anxiety disorder (trouble anxieté sociale) ; TUA : trouble de l'usage de l'alcool ; MIG : migraine.

Il existe également une différence significative entre le groupe psychédélique à dose modérée et le placebo (n = 6 études, 308 sujets; DMS = 0,83, IC95% : 0,59 à 1,06, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 3,79$, $p = 0,70$, $I^2 = 0\%$). Cependant, les analyses ne révèlent pas de différence significative quand on compare le groupe psychédélique de dose modérée à une faible dose ($p = 0,33$). Le groupe de faible dose entraîne une élévation de la PAS significative comparativement au groupe placebo ($p = 0,04$), cependant l'analyse en leave-one-out révèle un manque de significativité dès qu'une des 3 études concernées est retirée.

Enfin, les psychédéliques à forte dose induisent une élévation significative du pic de pression artérielle diastolique (PAD) comparativement au placebo (n = 4 études, 174 sujets; DMS = 0,85, IC95% : 0,54 à 1,17, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 1,28$, $p = 0,73$, $I^2 = 0\%$) et aux psychédéliques à faible dose (n = 4 études, 277 sujets; DMS = 0,64, IC95% : 0,38 à 0,89, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 2,40$, $p = 0,49$, $I^2 = 0\%$), mais pas comparativement aux psychédéliques à dose modérée (n = 3 études, 198 sujets; DMS = 0,27, IC95% : -0,01 à 0,56, $p = 0.06$). On retrouve une différence significative entre le groupe psychédélique à dose modérée et le placebo (n = 6 études, 252 sujets; DMS = 0,85, IC95% : 0,56 à 1,14, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 6,09$, $p = 0,30$, $I^2 = 0\%$), mais pas comparativement au groupe à dose faible (2 études, $p = 0,55$). L'analyse montre par contre une élévation de PAD supérieure dans le groupe faible dose versus placebo (n = 3 études, 124 sujets; DMS = 0,40, IC95% : 0,04 à 0,77, $p = 0.03$; hétérogénéité : $\chi^2 = 1,52$, $p = 0,47$, $I^2 = 0\%$), mais ce résultat ne persiste pas lors de l'analyse en leave-one-out.

L'analyse ne révèle pas de différence significative de la tolérance cardiovasculaire entre le LSD et la psilocybine, excepté dans le sous-groupe de comparaison des psychédéliques à dose modérée versus placebo, concernant la fréquence cardiaque ($\chi^2 = 4,60$, $p = 0,03$, $I^2 = 78,3\%$).

L'ensemble des études prises en compte dans la revue qualitative montre des données cohérentes avec une élévation transitoire et bénigne de la fréquence cardiaque. En consultant les moyennes des fréquences cardiaques au moment du pic de l'effet psychédélique, seulement une étude rapportait en moyenne une tachycardie supérieure à 100 battements par minute (138) dans le groupe psychédélique, mais elle était aussi présente dans le groupe placebo.

Concernant la pression artérielle, on constate une augmentation de la PAS et de la PAD dans la globalité des études y compris celles non incluses dans l'analyse quantitative, et au sein des 10 études utilisant les moyennes au moment du pic de l'effet psychédélique, on trouve une

élévation de PAS supérieure à 140 mmHg dans 7 études (2 études seulement avec une moyenne au moment du pic supérieure à 150 mmHg) et une élévation de PAD supérieure à 90 mmHg dans 1 étude. Que ce soit pour les études comprises dans la revue qualitative ou dans la méta-analyse, il n'y a eu nécessité d'introduire un traitement antihypertenseur en urgence que pour un seul patient ayant reçu de la nitroglycérine sublinguale en raison d'une PAD à 126 mmHg une heure après l'administration de psilocybine (142).

2.2.4 Effets indésirables à la phase aiguë

Effets secondaires physiques

Les résultats comparatifs en sous-groupes sont également illustrés par les Tableaux 3 et 4. Une augmentation significative de la fréquence des nausées a été retrouvée dans le groupe psychédéliques à forte dose comparativement au placebo (n = 8 études, 413 sujets; DR = 0,21, IC95% : 0,09 à 0,33, $p = 0.0005$; hétérogénéité : $\chi^2 = 19,89$, $p = 0,01$, $I^2 = 60\%$), aux psychédéliques à faible dose (n = 4 études, 365 sujets; DR = 0,14, IC95% : 0,04 à 0,24, $p = 0.007$; hétérogénéité : $\chi^2 = 6,14$, $p = 0,1$, $I^2 = 51\%$), et aux psychédéliques à dose modérée (n = 4 études, 338 sujets; DR = 0,11, IC95% : 0,02 à 0,19, $p = 0.01$; hétérogénéité : $\chi^2 = 1,79$, $p = 0,77$, $I^2 = 0\%$). L'analyse en leave-one-out révèle une part importante de l'étude Goodwin et al. de 2022 dans le maintien de la significativité de ces résultats dans les comparaisons de forte dose versus faible dose et forte dose versus dose modérée, avec une absence de significativité quand cette étude est retirée. Il existe également une augmentation du risque de nausée significative entre le groupe dose modérée et le groupe placebo (n = 8 études, 347 sujets; DR = 0,22, IC95% : 0,10 à 0,33, $p = 0.0004$; hétérogénéité : $\chi^2 = 20,88$, $p = 0,007$, $I^2 = 62\%$) mais pas entre le groupe dose modérée et le groupe faible dose (n = 3 études, 241 sujets; DR = 0,15, IC95% : -0,06 à 0,35, $p = 0.16$; hétérogénéité : $\chi^2 = 4,77$, $p = 0,09$, $I^2 = 58\%$), ainsi qu'entre le groupe faible dose et le groupe placebo (n = 3 études, 142 sujets; DR = -0,02, IC95% : -0,11 à 0,07, $p = 0.66$; hétérogénéité : $\chi^2 = 0,93$, $p = 0,63$, $I^2 = 0\%$). Ces résultats ne sont pas modifiés par l'analyse en leave-one-out.

Enfin, concernant les études sur l'ayahuasca, on constate systématiquement plus de nausées et vomissements dans ces essais cliniques, limitant parfois les sujets à poursuivre leur participation à l'étude comme rapporté par dos Santos et al. en 2012 (134).

Aucune différence n'a été retrouvée concernant le risque de céphalées pour les psychédéliques à forte dose comparativement au placebo (n = 9 études, 472 sujets; DR = 0,13, IC95% : -0,03 à 0,28, $p = 0.11$; hétérogénéité : $\chi^2 = 35,23$, $p < 0,0001$, $I^2 = 74\%$), cependant en analyse en leave-one-out la différence devient une tendance statistique au retrait de l'étude Holze et al. de 2021 ($p = 0,05$) ou significative au retrait de Holze et al. de 2023 ($p = 0,004$). Une augmentation du risque de céphalées a été retrouvée dans le groupe dose modérée versus placebo (n = 8 études, 393 sujets; DR = 0,19, IC95% : 0,10 à 0,28, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 10,99$, $p = 0,20$, $I^2 = 27\%$). Il n'y a pas de différence significative pour les autres comparaisons en sous-groupe en dehors du faible dose versus placebo (n = 2 études, 96 sujets; DR = 0,19, IC95% : 0,03 à 0,36, $p = 0.02$; hétérogénéité : $\chi^2 = 0,16$, $p = 0,69$, $I^2 = 0\%$), et l'analyse en leave-one-out invalide ce résultat dès qu'une des deux études est retirée.

Concernant les vertiges, une augmentation significative du risque a été retrouvée seulement lors d'une comparaison entre les psychédéliques à dose modérée et le placebo (n = 6 études, 179 sujets; DR = 0,17, IC95% : 0,06 à 0,28, $p = 0.003$; hétérogénéité : $\chi^2 = 7$, $p = 0,22$, $I^2 = 29\%$) mais pas entre le groupe forte dose et le groupe placebo ($p = 0,18$), entre le groupe faible dose et le groupe placebo ($p = 0,39$), entre le groupe faible dose et le groupe dose modérée ($p = 0,58$), ni entre le groupe forte dose et le groupe dose modérée ($p = 0,23$). Pour l'ensemble des comparaisons en termes de vertiges, l'analyse en leave-one-out n'entraîne pas de modification de ces résultats.

Une augmentation du risque de fatigue n'a été retrouvée que lors de la comparaison entre dose modérée de psychédélique et placebo (n = 6 études, 278 sujets; DR = 0,14, IC95% : 0,03 à 0,24, $p = 0.01$; hétérogénéité : $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,40$, $I^2 = 3\%$) mais une perte de cette significativité est constatée lors du retrait de Holze et al. (2022) ($p = 0,07$); ou Rucker et al. (2022) ($p = 0,08$). Les autres comparaisons ne mettent pas en évidence de différence de risque significative, que ce soit entre forte dose et placebo ($p = 0,17$), entre forte dose et faible dose ($p = 0,82$), entre forte dose et dose modérée ($p = 0,25$), entre faible dose et placebo ($p = 0,14$) ou entre faible dose et dose modérée ($p = 0,56$).

Nous n'avons pas démontré de différence significative entre le LSD et la psilocybine en termes de risque de nausée, de céphalée, de vertige, ou de fatigue.

Effets secondaires psychiques

Nous retrouvons des résultats similaires en termes d'anxiété, avec une augmentation significative du risque entre les sujets recevant des psychédéliques à forte dose et ceux recevant un placebo (n = 7 études, 452 sujets; DR = 0,13, IC95% : 0,06 à 0,21, $p = 0.0007$; hétérogénéité : $\chi^2 = 14,11$, $p = 0,05$, $I^2 = 50\%$), mais cette différence de risque n'est pas démontrée comparativement à ceux recevant une faible dose (n = 4 études, 345 sujets; DR = 0,03, IC95% : -0,02 à 0,07, $p = 0.28$; hétérogénéité : $\chi^2 = 3,62$, $p = 0,31$, $I^2 = 17\%$) ou ceux recevant une dose modérée de psychédéliques (n = 3 études, 326 sujets; DR = 0,02, IC95% : -0,08 à 0,13, $p = 0.67$; hétérogénéité : $\chi^2 = 5,22$, $p = 0,16$, $I^2 = 42\%$). De plus, il existe une différence de risque d'anxiété significative entre le groupe à dose modérée et le groupe placebo (n = 4 études, 205 sujets; DR = 0,18, IC95% : 0,06 à 0,30, $p = 0.003$; hétérogénéité : $\chi^2 = 7,38$, $p = 0,12$, $I^2 = 46\%$). Ces résultats ne sont pas modifiés par l'analyse en leave-one-out.

Une augmentation significative du risque de difficultés de concentration a été trouvée dans le groupe psychédéliques de forte dose par rapport au placebo (n = 5 études, 272 sujets; DR = 0,40, IC95% : 0,12 à 0,68, $p = 0.005$; hétérogénéité : $\chi^2 = 51,91$, $p < 0,00001$, $I^2 = 90\%$) ou en comparant les psychédéliques de dose modérée au placebo (n = 4 études, 248 sujets; DR = 0,55, IC95% : 0,44 à 0,65, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 5,47$, $p = 0,24$, $I^2 = 27\%$). Aucune différence n'a été trouvée entre le groupe faible dose et le groupe placebo ($p = 0,48$), ainsi qu'entre le groupe forte dose et le groupe dose modérée ($p = 0,86$). Ces résultats ne sont modifiés par l'analyse en leave-one-out que lors de la comparaison faible dose versus placebo, lors du retrait de l'étude Family et al. de 2020 ($p = 0,02$).

Significativement plus de participants ayant reçu une dose modérée de psychédéliques rapportaient une diminution de l'appétit par rapport au groupe placebo (n = 4 études, 248 sujets; DR = 0,34, IC95% : 0,25 à 0,44, $p < 0.0001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 4,26$, $p = 0,37$, $I^2 = 6\%$), et une tendance statistique a été trouvée entre le groupe de forte dose et le groupe placebo ($p = 0,07$). Néanmoins, durant l'analyse en leave-one-out, cette comparaison devient significative lors du retrait de Holze et al. (2023) ($p < 0,0001$). Les analyses comparatives de forte dose versus dose modérée et faible dose versus placebo n'étaient pas significatives (respectivement $p = 0,35$ et $p = 0,54$).

L'analyse de l'impact de la classe de substance psychédélique n'a pas montré de différence significative excepté en termes de trouble de la concentration dans le groupe forte dose versus placebo ($\chi^2 = 9,34$, $p = 0,009$, $I^2 = 78,6\%$) et en termes de trouble de l'appétit dans le groupe forte dose versus dose modérée ($\chi^2 = 6,29$, $p = 0,01$, $I^2 = 84,1\%$).

2.2.5 Effets indésirables à la phase subaiguë

Effets secondaires physiques

Les résultats comparatifs en sous-groupes sont aussi récapitulés sur les Tableaux 3 et 4. Aucune différence n'a été retrouvée concernant le risque de nausée quelque soit la comparaison de sous-groupe. De la même manière, nous ne montrons pas de différence de risque significative en termes de vertiges.

Une augmentation du risque de céphalée a été trouvée entre le groupe psychédéliques forte dose et placebo (n = 6 études, 360 sujets; DR = 0,19, IC95% : 0,02 à 0,37, $p = 0,03$; hétérogénéité : $\chi^2 = 24,52$, $p = 0,0004$, $I^2 = 76\%$). L'analyse de leave one out met en évidence une perte de cette significativité au retrait de Bogenschutz et al. (2022) ($p = 0,09$), de Holze et al. (2022) ($p = 0,09$), de Schmid et al. (2015) ($p = 0,09$) ou dos Santos et al. (2021) ($p = 0,06$). Une augmentation du risque a également été montrée entre le groupe dose modérée et le groupe placebo (n = 5 études, 226 sujets; DR = 0,14, IC95% : 0,03 à 0,24, $p = 0,01$; hétérogénéité : $\chi^2 = 4,20$, $p = 0,52$, $I^2 = 0\%$). Aucune autre différence n'a été montrée. L'analyse en leave-one-out ne modifie pas les autres résultats.

Nous montrons également une augmentation significative du risque de fatigue dans la comparaison entre les psychédéliques à dose modérée et le placebo (n = 4 études, 206 sujets; DR = 0,21, IC95% : 0,09 à 0,33, $p = 0,0007$; hétérogénéité : $\chi^2 = 3,70$, $p = 0,45$, $I^2 = 0\%$), mais pas entre forte dose et placebo (n = 6 études, 343 sujets; DR = 0,17, IC95% : -0,02 à 0,37, $p = 0,08$; hétérogénéité : $\chi^2 = 30,42$, $p < 0,0001$, $I^2 = 84\%$) excepté lors du retrait de Bogenschutz et al. (2022) ($p = 0,05$). Il n'y a pas de significativité concernant les autres comparaisons, et l'analyse en leave-one-out n'entraîne pas d'autres changements de résultats.

Effets secondaires psychiques

Il n'y a pas de majoration du risque d'anxiété significative entre les différents sous-groupes, en dehors d'une différence devenant significative ($p = 0,008$) en leave-one-out au retrait de Holze et al. (2023) dans l'analyse comparative des psychédéliques à forte dose versus placebo (n = 4 études, 296 sujets; DR = 0,05, IC95% : -0,01 à 0,12, $p = 0,10$; hétérogénéité : $\chi^2 = 8,25$, $p = 0,08$, $I^2 = 52\%$).

Le risque de trouble de la concentration n'est pas significativement augmenté dans la comparaison entre les psychédéliques à forte dose et le placebo (n = 4 études, 250 sujets; DR = 0,14, IC95% : -0,01 à 0,28, $p = 0,06$; hétérogénéité : $\chi^2 = 14,87$, $p < 0,005$, $I^2 = 73\%$) excepté en retirant Holze et al. (2023) de l'analyse ($p = 0,002$). Les comparaisons sont pareillement non significatives entre les psychédéliques à dose modérée et le placebo ($p = 0,14$) et les psychédéliques à forte dose versus dose modérée ($p = 0,08$) sauf si retrait de Holze et al. (2021) ($p = 0,01$).

Enfin, pour la diminution de l'appétit, il existe une majoration de risque significative entre le groupe forte dose et le groupe placebo (n = 3 études, 176 sujets; DR = 0,13, IC95% : 0,05 à 0,21, $p = 0,001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 1,10$, $p = 0,78$, $I^2 = 0\%$), mais pas entre le groupe dose modérée et le groupe placebo ($p = 0,69$) ou entre le groupe forte dose et le groupe dose modérée ($p = 0,07$) sauf en excluant l'étude Holze et al. (2021) ($p = 0,0008$). Du fait du nombre limité de données collectées, les autres comparaisons en sous-groupe n'ont pas pu faire l'objet d'analyses quantitatives.

Tableau 3. Récapitulatif des différences de risque mises en évidence par l'analyse en sous-groupe, pour chaque effet secondaire physique fréquent constaté à la phase aiguë et à la phase subaiguë de l'expérience psychédélique.

Effets secondaires physiques										
		Phase aiguë					Phase subaiguë			
	Dose	Forte	Modérée	Faible	Placebo		Forte	Modérée	Faible	Placebo
Nausée	Forte		DR = 0,11 $p = 0,01$	DR = 0,14 $p = 0,007$	DR = 0,21 $p = 0,0005$			DR = 0,04 $p = 0,18$	DR = 0,19 $p = 0,06$	DR = 0,06 $p = 0,12$
	Modérée			DR = 0,15 $p = 0,16$	DR = 0,22 $p = 0,0004$				DR = 0,06 $p = 0,39$	DR = 0,00 $p = 1$
	Faible				DR = -0,02 $p = 0,66$					DR = -0,06 $p = 0,39$
Céphalée	Forte		DR = -0,02 $p = 0,73$	DR = 0,11 $p = 0,13$	DR = 0,13 $p = 0,11$			DR = 0,06 $p = 0,40$	DR = 0,00 $p = 1$	DR = 0,19 $p = 0,03$
	Modérée			DR = 0,10 $p = 0,5$	DR = 0,19 $p < 0,0001$				DR = 0,11 $p = 0,57$	DR = 0,14 $p = 0,01$
	Faible				DR = 0,19 $p = 0,02$					DR = 0,06 $p = 0,61$
Vertiges	Forte		DR = 0,05 $p = 0,23$		DR = 0,14 $p = 0,18$			DR = 0,10 $p = 0,16$	DR = 0,16 $p = 0,13$	DR = 0,04 $p = 0,40$
	Modérée			DR = 0,05 $p = 0,58$	DR = 0,17 $p = 0,003$				DR = 0,09 $p = 0,29$	DR = 0,02 $p = 0,62$
	Faible				DR = 0,05 $p = 0,39$					DR = 0,03 $p = 0,57$
Fatigue	Forte		DR = 0,03 $p = 0,25$	DR = 0,01 $p = 0,82$	DR = 0,09 $p = 0,17$			DR = 0,07 $p = 0,16$	DR = 0,04 $p = 0,32$	DR = 0,17 $p = 0,08$
	Modérée			DR = -0,02 $p = 0,56$	DR = 0,14 $p = 0,01$				DR = -0,01 $p = 0,75$	DR = 0,21 $p = 0,0007$
	Faible				DR = -0,11 $p = 0,14$					DR = 0,19 $p = 0,18$

DR : différence de risque ; p : p-value.

Tableau 4. Récapitulatif des différences de risque mises en évidence par l'analyse en sous-groupe, pour chaque effet secondaire psychique fréquent constaté à la phase aiguë et à la phase subaiguë de l'expérience psychédélique.

Effets secondaires psychiques										
		Phase aiguë					Phase subaiguë			
	Dose	Forte	Modérée	Faible	Placebo		Forte	Modérée	Faible	Placebo
Anxiété	Forte		DR = 0,02 p = 0,67	DR = 0,03 p = 0,28	DR = 0,13 p = 0,0007			DR = -0,01 p = 0,71	DR = 0,01 p = 0,70	DR = 0,05 p = 0,10
	Modérée				DR = 0,18 p = 0,003				DR = 0,04 p = 0,27	DR = 0,01 p = 0,68
	Faible									
Concentration	Forte		DR = 0,01 p = 0,86		DR = 0,40 p = 0,005			DR = 0,10 p = 0,08	DR = 0,13 p = 0,24	DR = 0,14 p = 0,06
	Modérée				DR = 0,55 p < 0,00001				DR = 0,25 p = 0,04	DR = 0,09 p = 0,14
	Faible				DR = 0,12 p = 0,48					DR = 0,06 p = 0,31
Perte d'appétit	Forte		DR = 0,11 p = 0,35		DR = 0,38 p = 0,07			DR = 0,11 p = 0,07	DR = 0,06 p = 0,39	DR = 0,13 p = 0,001
	Modérée				DR = 0,34 p < 0,00001				DR = 0,19 p = 0,06	DR = 0,01 p = 0,69
	Faible				DR = 0,05 p = 0,54					DR = 0,00 p = 1

DR : différence de risque ; p : p-value.

PARTIE 3 : DISCUSSION

3.1 Étude rétrospective naturalistique

A l'issue de cette étude, nous avons pu montrer une association entre une expérience psychédélique passée et une amélioration de la sévérité du trouble de l'usage de l'alcool, attestée par une réduction de multiples paramètres de la consommation d'alcool (nombre moyen de jours de consommation par semaine, nombre de verres par occasion, cravings, fréquence du binge drinking). En effet, au moment d'évaluation finale, les scores AUDIT pour l'ensemble de l'échantillon avaient diminué de 39% en moyenne comparativement à leur niveau pré-psychédélique. De plus, les données du questionnaire ont pu montrer que cette expérience psychédélique et la réduction de la consommation d'alcool étaient associées à une augmentation de la flexibilité psychologique.

Ces résultats sont cohérents avec la littérature scientifique grandissante sur le potentiel thérapeutique des substances psychédéliques pour de multiples troubles psychiatriques comme constaté en études naturalistiques (99, 160-164) ainsi que dans plusieurs essais cliniques (53, 57-59, 139, 158). Cependant, les études de l'impact des expériences psychédéliques sur la consommation d'alcool restent limitées, et l'utilisation naturalistique de psychédéliques n'est pas nécessairement associée à une diminution du risque de développer un trouble lié à l'usage de substance (165). Contrairement à une précédente étude recrutant spécifiquement des sujets rapportant explicitement une expérience bénéfique sur leur consommation (99), notre étude visait à évaluer une telle association au sein de sujets qui ne présentaient pas nécessairement une réduction de la consommation d'alcool dans les suites d'une expérience psychédélique. De tels changements positifs post-psychédéliques comme présentés par notre étude sont corroborés par des essais cliniques en open-label (59) ainsi que par le premier essai clinique randomisé contrôlé par placebo évaluant la psilocybine comme traitement pour la consommation excessive d'alcool (60). Dans cette étude incluant 93 patients, la consommation moyenne journalière était significativement plus faible dans le groupe ayant eu deux sessions de psilocybine aux doses de 25 mg (ou 40 mg en cas de faible effet subjectif à la première session). De plus une diminution plus importante de la proportion de jours de forte consommation (plus de 4 verres standards par jour chez les hommes, plus de 3 verres standards par jour chez les femmes) dans le groupe ayant

bénéficié de la psilocybine (9,7%) par rapport au groupe contrôle (23,6%) a été trouvée après une durée d'étude de 32 semaines.

3.1.1 Mécanisme psychopharmacologique

Les mécanismes sous-jacents de l'efficacité potentielle des substances psychédéliques dans le TUA sont toujours le sujet de nombreux questionnements. Si les substances toxiques comme l'alcool peuvent induire des altérations de la neurogénèse dans l'hippocampe et le cortex préfrontal et impacter les circuits de la récompense (166), les psychédéliques pourraient potentiellement contrecarrer ces effets (70). Dans les cas sévères de trouble lié à l'usage de l'alcool, on constate une diminution de densité synaptique et une réduction des épines dendritiques dans le cortex préfrontal (167), région cérébrale impliquée dans l'inhibition de l'impulsivité, la régulation émotionnelle, et les fonctions exécutives (168, 169). Comme cité plus tôt dans cette thèse, la psilocybine pourrait promouvoir la synaptogenèse et favoriser une correction de ces modifications neuroanatomiques délétères (70, 170). Ce mécanisme potentiellement thérapeutique explique également l'intérêt de la recherche actuelle pour d'éventuelles substances améliorant la plasticité cérébrale sans pour autant être accompagnées d'effets psychédéliques subjectifs.

De manière similaire, la signalisation glutamatergique entre le cortex préfrontal et le nucleus accumbens joue un rôle majeur dans la modulation des fonctions exécutives, du craving en alcool, et des comportements de rechute (171, 172). Il est important de noter que cette neurotransmission glutamatergique peut être stimulée par la capacité des hallucinogènes sérotoninergiques à désensibiliser les récepteurs 5-HT_{2A}, ce qui entraîne par la suite une signalisation au glutamate en aval modifiée et une réduction des comportements pathologiques (59, 173, 174). Du point de vue physiopathologique, le TUA est responsable d'une diminution de la libération de glutamate ainsi que d'une diminution de l'expression du récepteur mGluR2 dans le cortex infralimbique, qui est impliqué dans les fonctions exécutives et les comportements impulsifs (175). Du fait de son importance bien étudiée dans la régulation de la communication synaptique dans le cadre du craving en alcool (174-176), un tel déficit en mGluR2 est responsable d'une perte de flexibilité cognitive et d'une aggravation des symptômes du TUA. Cependant, la psilocybine a également démontré sa capacité à réguler un tel déficit et à favoriser l'expression renouvelée du récepteur mGluR2, d'où un potentiel rôle protecteur face au craving et à la rechute évoqué dans des études sur modèles animaux (174). Enfin, la transmission glutamatergique intervient également dans les boucles cortico-striato-

thalamo-corticales (CSTC) du cortex préfrontal qui sont impliquées dans la formation de comportements habituels voire compulsifs (177). En perturbant le fonctionnement de telles voies de signalisation, les psychédéliques permettraient éventuellement de briser le cercle vicieux responsable des consommations d'alcool. Mais en dehors de la neurotransmission glutamatergique et bien sûr sérotoninergique, les psychédéliques ont également une action sur les voies dopaminergiques, et ce en particulier sur la voie mésolimbique, intervenant dans le circuit de la récompense (178). Ces substances peuvent ainsi potentiellement recalibrer les mécanismes de récompense corrompus intervenant dans le trouble de l'usage de l'alcool (179).

D'autres études ont également évoqué la probable activité modulatrice de substances comme le LSD et la psilocybine dans le traitement cérébral de stimuli anxiogènes. Notamment, l'étude de Kraehenmann et collaborateurs de 2015 a pu mettre en évidence une diminution de la réponse de l'amygdale face à de tels stimuli dans les suites d'une administration de LSD (180), facilitant potentiellement la métabolisation émotionnelle de souvenirs liés à de la peur. Cet effet laisse entrevoir un éventuel bénéfice dans un contexte psychothérapeutique, les individus atteints de TUA présentant généralement une histoire personnelle émaillée de psychotraumatismes et d'émotions négatives pouvant contribuer à leur comportement addictif (181).

Le TUA présente également une composante inflammatoire systémique certaine (182), a contrario de la psilocybine qui semble médier une réponse anti-inflammatoire et immunomodulatrice, interagissant avec la cyclo-oxygénase-2 et deux cytokines inflammatoires que sont le TNF- α et l'IL-1 β (183). D'autres mécanismes biologiques sont probablement associés aux effets des psychédéliques, faisant intervenir notamment le cortisol (184) ou des modulations du Brain-Derived Neutrophic Factor (185), et jouant un rôle potentiel dans les propriétés antidépressives des agonistes 5-HT_{2A} (70). Si certains modèles animaux suggèrent des propriétés anti-addictives intrinsèques aux psychédéliques dans le TUA (186), il est également estimé par certains chercheurs que ce sont les effets anxiolytiques et antidépresseurs aigus mais aussi à distance qui favorisent l'efficacité des psychédéliques dans les troubles de l'usage de substances (179, 187). Ces effets sont potentiellement médiés par des modifications bénéfiques en termes de plasticité neuronale (67, 70), d'intégration globale cérébrale (188), ou de complexité du traitement des signaux (189), comme démontré par des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

3.1.2 Expérience mystique, flexibilité psychologique, et cerveau bayésien

Les résultats de notre étude viennent ainsi renforcer l'hypothèse d'interactions possibles entre les substances psychédéliques, leurs mécanismes neurobiologiques, le rôle de la flexibilité psychologique, et le potentiel thérapeutique de ces substances, en cohérence avec différentes précédentes études (93, 95, 190, 191). Après l'expérience psychédélique, la réduction de la consommation d'alcool était corrélée positivement aux changements en flexibilité psychologique, qui était significativement et durablement augmentée lors des deux temps d'évaluation post-psychédélique. De plus, l'amélioration de la flexibilité psychologique était un des facteurs prédictifs d'une plus grande réponse thérapeutique, permettant de faire l'hypothèse que les sujets avec une flexibilité psychologique initialement élevée bénéficiaient seulement d'une légère amélioration sur ce plan et que le bénéfice psychologique de l'expérience psychédélique (notamment « l'insight » gagné au décours) était potentiellement limité. Nous faisons l'hypothèse que les mécanismes biologiques, structurels et fonctionnels précédemment cités seraient alors à l'origine d'une période de plasticité cérébrale nouvellement acquise qui pourraient venir interrompre des circuits et modes opératoires adaptatifs dysfonctionnels, et remodeler des schémas cognitifs ou comportementaux (79, 192, 193). La possible efficacité transdiagnostique des psychédéliques pourrait ainsi être attribuée à leur capacité de relaxation d'un espace de croyances possibles devenu étroit, ce qui est considéré actuellement comme une potentielle cause commune de psychopathologie (comme suggéré par (194) Carhart-Harris et al., 2023). Cette relaxation des croyances, dont la flexibilité psychologique pourrait être le corollaire, permettrait ainsi une revitalisation de processus d'apprentissage amenant ensuite à un renouveau de bien-être psychologique pour l'individu. (79, 194). Cette théorie s'inscrit dans les avancées récentes en termes de théories bayésiennes du fonctionnement cérébral. La théorie du cerveau bayésien (d'après le théorème de Bayes, théorème de probabilité statistique), soutient que le cerveau humain fonctionne comme un système probabiliste avec une activité prédictive permanente, mettant constamment à jour ses croyances et modèles internes du monde en fonction des nouvelles informations sensorielles (195, 196). Le cerveau chercherait ainsi à minimiser les erreurs de prédiction en ajustant les attentes en fonction des données entrantes du système. Dans ce cadre théorique, les psychédéliques induiraient un assouplissement ou une réinitialisation des schémas rigides de pensée, mettant à jour les modèles internes et permettant une réévaluation des croyances antérieures, d'où une amélioration de la flexibilité psychologique (79). Les psychédéliques pourraient ainsi hypothétiquement promouvoir des dynamiques d'entropie au niveau cérébral,

générant une amélioration de la flexibilité psychologique, une relaxation des croyances, et des bénéfices durables en termes de santé mentale (93, 190, 197).

En les comparant aux participants qui n'ont pas rapporté une amélioration de leur consommation d'alcool, les sujets qui ont bénéficié positivement de l'expérience présentaient initialement un score de flexibilité psychologique AAQ-II plus faible, un TUA plus sévère, un score AUDIT de départ plus élevé, et plus de cravings, renforçant l'hypothèse que les troubles mentaux et liés à l'usage de substances addictives peuvent résulter entre autres d'une flexibilité psychologique réduite (96). Les thérapies associées aux psychédéliques et le concept de flexibilité psychologique évoluent actuellement dans un paradigme thérapeutique basé sur la Thérapie d'Acceptation et d'Engagement (aussi appelée ACT, pour Acceptance and Commitment Therapy, voir Hayes et al., (98) 2006). Cette thérapie, issue des thérapies cognitivo-comportementales de troisième vague, se focalise sur la promotion de la flexibilité psychologique comme mécanisme thérapeutique central. Plutôt que de chercher à contrôler ou modifier les pensées et émotions négatives, le but de cette psychothérapie est de promouvoir chez l'individu des compétences d'observation et d'acceptation des expériences internes et ce sans jugement, y compris et surtout lorsque cette expérience est désagréable. Cette acceptation est également associée à un travail psychothérapeutique visant à développer un engagement du sujet dans des actions alignées avec ses valeurs personnelles. Selon la théorie sous-tendant la thérapie d'Acceptation et d'Engagement, l'un des composants d'une flexibilité psychologique réduite est l'évitement expérientiel, défini comme la tendance à vouloir altérer la forme, la fréquence ou la sensibilité à des expériences personnelles, même lorsque cela entraîne des conséquences comportementales négatives (98, 198). Étant donné que les drogues et l'alcool sont fréquemment utilisés afin de supprimer ou contrôler des émotions ou pensées non désirées, l'évitement expérientiel est un facteur psychologique majeur des troubles liés à l'usage de substances (199). En cherchant précisément à améliorer la flexibilité psychologique et à diminuer l'évitement expérientiel, l'ACT a démontré une efficacité dans la réduction de la dépendance à l'alcool (200) et était plus efficace que d'autres traitements pour entraîner des changements positifs dans la qualité de vie et dans les dimensions d'acceptation et de flexibilité (201). D'autres études plus récentes continuent également de valider le rôle d'une réduction de l'évitement expérientiel dans les changements bénéfiques issus d'une expérience psychédélique (202). Enfin, d'autres concepts psychologiques associés à la flexibilité psychologique au sein du modèle ACT tels que la suppression de pensée (203) ou la fusion cognitive (204) jouent un

rôle dans le TUA, et pourraient expliquer l'efficacité de l'ACT et de possibles autres mécanismes psychologiques médiés par les substances psychédéliques.

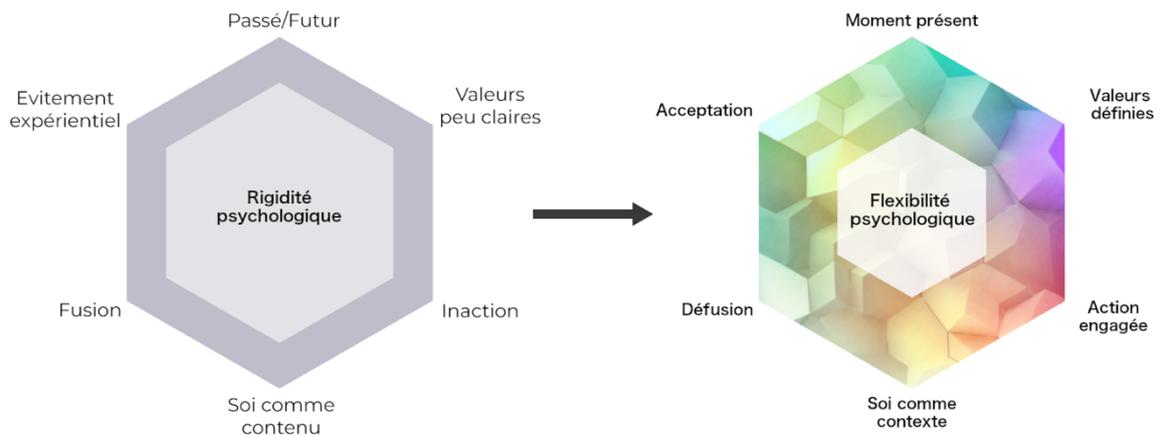


Figure 7. *Changement thérapeutique selon le modèle Acceptance and Commitment Therapy*

Notre étude a également retrouvé une différence significative dans l'intensité de l'expérience mystique entre les sujets qui ont amélioré leur consommation d'alcool et ceux qui n'ont pas eu un tel bénéfice. De plus, les scores d'expérience mystique plus élevés étaient significativement corrélés à une réduction de la consommation d'alcool à un mois post-psychédélique et à une augmentation de la flexibilité psychologique aux deux temps d'évaluation post-psychédélique, ce qui est cohérent avec d'autres études naturalistiques (93, 190). Cette corrélation entre une amélioration de la flexibilité psychologique, qui a été démontrée comme prédictive de bénéfices favorables, et l'intensité des effets subjectifs du "trip", est en adéquation avec l'hypothèse actuelle de la recherche psychédélique que l'intensité de l'expérience mystique est un facteur prédictif de conséquences positives à l'expérience (90, 205). Quelques études ont en effet pu démontrer que dans un contexte naturalistique ou clinique concernant des patients atteints de TUA, il existait une association entre l'intensité de l'expérience mystique et la réduction de la consommation d'alcool, comme illustrée par une diminution dans le pourcentage de jours de consommation et de jours de forte consommation après une expérience psychédélique (59, 99). Il s'agit néanmoins d'un sujet de controverses récentes et de débats, d'autres études en cours de recrutement cherchant notamment à démontrer l'effet thérapeutique de ces substances en l'absence d'un effet psychédélique subjectif mystique (NCT05710237, voir aussi Rosenblat et al., (89) 2023). Nos résultats confirment néanmoins l'idée que ces expériences psychosensorielles induisent un vécu mystique intense pouvant avoir une signification

personnelle majeure, permettant par la suite des changements positifs durables concernant les comportements liés à la santé (206).

3.1.3 Limites

Cette étude présente des limites évidentes. Du fait de la nature rétrospective des données et de la répétition des mesures psychologiques dans le temps, nos résultats peuvent être sujets à un biais de mémorisation et de rappel. L'échantillon de cette étude a été évalué via un questionnaire en ligne publié sur internet et diffusé sur les réseaux sociaux, d'où des participants volontaires et sujets à un biais de sélection. Nos sujets ont été interrogés au sujet d'une principale expérience psychédélique de référence, cependant il est possible qu'ils aient pu vivre de multiples autres expériences qui ont pu impacter leur consommation d'alcool de manière moins substantielle ou évidente, limitant ainsi les conclusions inférentielles issues de nos données. De plus, notre étude n'a pu inclure que 160 participants, ainsi la puissance statistique de nos analyses reste limitée et les résultats doivent être interprétés prudemment. Bien que des résultats prometteurs soient apparus, il n'est pas possible de conclure définitivement concernant l'efficacité des psychédéliques dans la réduction de la consommation d'alcool. Cela est dû en partie à l'impossibilité de vérifier les détails spécifiques de l'expérience psychédélique relatée ou la véracité de la consommation d'alcool rapportée, ainsi qu'à l'absence de données comparatives en terme de rémission de TUA sans consommation concomitante de psychédéliques. De la même manière, le potentiel thérapeutique des hallucinogènes sérotoninergiques dans un contexte clinique ne peut pas être extrapolé à partir de cette étude, les spécificités du "set and setting" de chaque expérience, c'est-à-dire l'intentionnalité du sujet, le contexte, et l'environnement, n'étant pas connus. Il est en effet désormais consensuel que le contexte dans lequel les psychédéliques sont administrés, l'état d'esprit et l'environnement du sujet, jouent un rôle crucial dans les conséquences thérapeutiques potentielles de la thérapie associée aux psychédéliques (207).

3.2 Méta-analyse

Notre méta-analyse montre que sur l'ensemble des essais cliniques inclus, le risque d'effet secondaire grave subséquent à une prise de substance psychédélique est très faible. Dans un contexte clinique encadré, il n'y a notamment pas eu de tentative de suicide ni d'apparition d'un trouble psychiatrique à caractéristiques psychotiques autre que transitoire et s'amendant à la disparition des effets subjectifs de la substance étudiée. Au cours d'une administration psychédélique, il se produit une modulation sympathomimétique du système cardiovasculaire entraînant une élévation modérée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique, et ce de manière bénigne et transitoire. A la phase aiguë, nos analyses mettent en évidence un risque significatif de présenter les effets secondaires suivants : des nausées, des céphalées, de l'anxiété, des vertiges, des difficultés de concentration, une diminution de l'appétit et de la fatigue. Parmi les effets secondaires moins fréquents on constate des diarrhées, des douleurs musculaires, ou de la sécheresse buccale. A distance de l'expérience psychédélique, le risque de présenter des effets indésirables comme des céphalées ou de la fatigue n'est que rarement significativement majoré par rapport aux participants recevant un placebo. Sur plus de 1000 patients recevant des psychédéliques, il n'y a eu nécessité d'introduire un traitement médicamenteux anxiolytique, antipsychotique, ou antihypertenseur que dans de rares cas. Enfin, cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre le LSD et la psilocybine dans la survenue d'effets indésirables. L'ensemble de ces résultats renforce ainsi l'idée que ces substances ont un bon profil de tolérance dans la population de patients concernée par notre étude.

3.2.1 Risque de trouble psychotique et risque suicidaire

Nos résultats viennent conforter les observations de la récente revue systématique de Schlag et collaborateurs (2022) (120) qui mettait en avant dans leur analyse qualitative un risque présent mais extrêmement rare d'apparition d'épisode psychotique durable médié par psychédélique (208, 209). Ce risque était notamment majoré dans un contexte naturalistique sans sélection préalable des patients (105), mais également du fait d'une négligence du contexte et de l'environnement de l'expérience (120), que ce soit dans un cadre clinique ou non (210). Ces effets négatifs pourvoyeurs d'expériences difficiles sont néanmoins parfois complexes à interpréter du point de vue de leur lien avec une réponse thérapeutique positive, les patients répétant les prises de psychédéliques malgré l'apparition de tels effets négatifs (146), témoignant qu'ils utiliseraient cette modalité de traitement à nouveau si nécessaire (156) ou

encore décrivant l'expérience comme parmi les plus importantes de leur vie au niveau du bénéfice psychologique (105). De la même manière, il semble exister une corrélation entre l'intensité d'une telle expérience psychédélique difficile et les bénéfices de santé mentale, et ce en dépit du caractère parfois négatif de l'expérience (105). Sur le plan psychiatrique, si nos résultats sont rassurants concernant un risque de sentiment dysphorique associé à de l'anxiété voire des caractéristiques psychotiques, ces conclusions sont contrastées en raison de tels effets négatifs rapportés plus fréquents dans les études sur sondage que dans les essais cliniques (107). Chez les patients atteints de trouble bipolaire, il semble également exister un risque de recrudescence de symptômes psychotiques (de même que thymiques) dans les suites d'une consommation de psilocybine (211, 212). Néanmoins, selon les données actuelles de la littérature scientifique et en cohérence avec nos analyses, aucun cas de psychose prolongée n'a été signalé dans la recherche clinique moderne (113, 154, 208). L'utilisation de critères préalables d'inclusion afin de détecter les individus aux antécédents personnels ou familiaux de trouble schizophrénique ou bipolaire semble significativement réduire la possibilité d'apparition de telles réactions négatives au sein des essais cliniques (213, 214). Il apparaît également nécessaire de mener une réflexion systématique concernant l'état psychologique du patient et les caractéristiques matérielles ou interpersonnelles de l'environnement d'administration du psychédélique, afin de limiter l'avènement de tels effets indésirables psychiatriques (215).

Alors que certaines études démontrent un effet antidépresseur rapide des psychédéliques associé à une réduction des idées suicidaires (93, 216), d'autres études tempèrent ces potentiels effets favorables et soulèvent la question d'une possible majoration du risque suicidaire (217, 218), dans un contexte de publication intermittente de cas cliniques rapportant des suicides post-psychédélique (110, 219). Nos résultats corroborent cependant les conclusions des récentes méta-analyses et revues systématiques effectuées par l'équipe de Zeifman (220, 221), et viennent consolider l'hypothèse d'une efficacité anti-suicidaire et d'un faible risque d'apparition d'idées suicidaires dans un contexte clinique. Une revue systématique de 2019 rapportait également une absence d'événement indésirable grave en lien avec une tentative de suicide ou une augmentation du risque suicidaire du fait d'une prise d'ayahuasca (222). La revue de Carbonaro et collaborateurs (2016) (105) mentionne également un profil de risque hétérogène en termes de suicidalité, n'étayant pas l'hypothèse d'une majoration du risque. Ce n'est que récemment, au sein des études de Goodwin et al. (2022), Bogenschutz et al. (2022), ainsi que Rucker et al. (2022), que des événements indésirables en lien avec le risque suicidaire

ont été constatés (102, 130, 139), comme rapporté par notre revue de la littérature qui prend en considération ces éléments sans qu'ils ne soient forcément déclarés comme événements indésirables graves. Ces effets restent rares et transitoires dans la majorité des cas, et une généralisation de ces constats reste proscrite compte tenu de la population étudiée notamment dans l'étude de Goodwin et al., où 27% des patients du groupe ayant bénéficié de 25 mg de psilocybine, 36% du groupe ayant bénéficié de 10 mg de psilocybine, et 24% du groupe ayant bénéficié de 1 mg de psilocybine présentaient des idées suicidaires au début de l'essai clinique avant toute prise de substance. Durant cet essai clinique, à l'issue de l'expérience psychédélique, entre le deuxième jour et la troisième semaine, il a été constaté des idées suicidaires chez 2 patients (2,5%) du groupe ayant bénéficié de 25 mg de psilocybine et des automutilations chez 2 patients (2,5%) du même groupe, ainsi que des idées suicidaires chez deux patients (2,7%) du groupe ayant bénéficié de 10 mg et des automutilations chez un patient (1,3%) de ce groupe. Cette méta-analyse, enfin, est également en accord avec les données de population générale, qui ne retrouvent pas d'association entre l'utilisation de substance psychédélique et la présence de troubles mentaux. Il n'y apparaît ainsi pas de majoration du risque de détresse psychologique, de dépression, d'idée suicidaire ou de tentative de suicide chez les usagers de substances psychédéliques (109, 223).

3.2.2 Effets indésirables et mécanismes biologiques

Cette méta-analyse est la première, à notre connaissance, à comparer la tolérance cardiovasculaire et la survenue d'effets indésirables entre différentes posologies et classes de substances psychédéliques au sein des essais cliniques randomisés contrôlés publiés dans la littérature. Nos résultats semblent décrire une relation de type dose-effet, une posologie de substance psychédélique plus importante semblant induire une modification significative des mesures cardiovasculaires comparativement à une posologie plus faible ou à un placebo. Cet effet est le plus marqué en ce qui concerne l'élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique. Ces observations concordent ainsi avec une relation de dose à effet déjà décrite au sujet des effets subjectifs des psychédéliques, comme rapporté par Hirschfeld et al. en 2023 (224). Cette étude récente met en évidence une telle corrélation entre la posologie de LSD et l'intensité des effets subjectifs et mystico-mimétiques de l'expérience psychédélique (224). De même, nos résultats d'analyse quantitative concernant la tolérance cardiovasculaire confirment la revue qualitative de Schlag et al. (120), qui décrivait une élévation modérée de la fréquence cardiaque ainsi que de la pression artérielle systolique et diastolique, sans toxicité cardiaque

autre. D'autres études observationnelles ont même constaté une réduction de risque de maladie cardiovasculaire et de diabète chez des utilisateurs de psychédéliques (225). Même si ces indicateurs de bonne tolérance cardiovasculaire ne sont pas absolus compte tenu des cas cliniques publiés dans la littérature de cardiopathie potentiellement liée à une prise de psychédélique (226-228), les données rassemblées dans notre analyse sont en faveur d'un faible risque et d'une élévation modérée de ces paramètres, comme l'attestait déjà l'étude de Passie et al. en 2002 qui rapportait en moyenne une majoration de 10 battements par minute pour la fréquence cardiaque, de 26 mmHg de PAS, et de 10 mmHg de PAD, ce qui est cohérent avec les différents essais cliniques inclus (229). Cette action sympathomimétique des psychédéliques serait médiée par la présence de récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} sur l'ensemble du système vasculaire (230), qui sont déjà documentés comme la principale cible pharmacologique de ces substances, bien que l'effet vasculaire dépende aussi probablement d'autres voies de signalisation faisant intervenir les catécholamines (226). Du fait de cette action sur le plan cardiovasculaire, il existe un débat sur le rôle de la microvascularisation cérébrale dans la modulation de l'expérience psychédélique (230), l'intrication des mécanismes hémodynamiques et neurobiologiques semblant contribuer à l'activité psychédélique. Enfin, les hallucinations visuelles générées par les agonistes sérotoninergiques comme le LSD et la psilocybine peuvent également constituer en elles-mêmes un facteur émotionnel favorisant la réponse adrénergique et donc la tachycardie (226).

Si nous mettons en avant des effets indésirables comparables aux précédentes revues de la littérature (231) qui soulignaient la prédominance de nausées, de céphalées, et d'anxiété malgré une bonne tolérance globale pendant l'expérience psychédélique, notre analyse quantitative en sous-groupes permet également de détecter des inégalités en termes de risque, certains effets indésirables n'étant que rarement significativement plus importants dans certains dosages. En analyse en leave-one-out, le retrait d'une étude dans la comparaison forte dose versus placebo suffit pour faire apparaître que le risque de céphalées est majoré comparativement au placebo, et ce risque devient alors indépendant de la dose. Ces résultats seraient ainsi en faveur du caractère régulier de l'apparition d'un tel effet secondaire au cours de l'expérience psychédélique. De la même manière, le retrait de Holze et al. (2023) permet de détecter un risque significatif de diminution de l'appétit en comparaison forte dose versus placebo, ce qui serait cohérent avec le même résultat rapporté pour le groupe ayant reçu une dose modérée. Les troubles de la concentration occupent également une part importante des effets indésirables à la phase aiguë, en lien de manière évidente avec les effets subjectifs de ces substances. Au décours

de notre analyse, les nausées émergent comme l'effet indésirable le plus caractéristique et décrivent également une relation de dose à effet comme remarquée auparavant sur le plan des effets expérientiels subjectifs (224) ainsi que cardiovasculaires. Les autres effets indésirables rapportés à la phase aiguë ne présentant pas une telle corrélation, les nausées seraient isolément intensifiées par la majoration de la posologie de psychédéliques en raison de mécanismes spécifiques à l'effet émétique. L'importance des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1 à 5-HT4 et de la sérotonine dans la physiopathologie de la nausée est désormais bien documentée (232), aussi il est possible qu'une modulation au niveau de ces récepteurs soit responsable des effets pro-émétiques dose-dépendants rapportés par notre analyse. Quelques études en génétique retrouvent également un rôle de variants génétiques du récepteur 5-HT2A dans la présence de nausées et vomissements, renforçant leur potentiel rôle dans les mécanismes physiopathologiques de la nausée (233). Enfin, il est possible que cette majoration du risque de nausées fasse intervenir d'autres récepteurs et voies de signalisation, les substances psychédéliques possédant un éventail complexe d'interactions réceptorielles (234).

3.2.3 Effets indésirables à la phase subaiguë, rôle de la substance psychédélique

De rares effets secondaires semblent persister en phase subaiguë, à savoir notamment les céphalées et la fatigue, qui apparaissent comme ayant un risque significativement augmenté dans certaines comparaisons versus placebo. En ce qui concerne les céphalées, les résultats sont inconstants et il ne persiste plus de différence significative en termes de risque quand l'analyse en leave-one-out retire une étude parmi Bogenschutz et al. (2022), Holze et al. (2022), de Schmid et al. (2015) ou dos Santos et al. (2021). Les céphalées persistantes dans les suites de l'expérience psychédélique pourraient éventuellement être une conséquence de la modulation cardiovasculaire sympathomimétique et de son impact au niveau cérébral. En effet, des études argumentent le lien possible entre l'hypertension artérielle et les céphalées, faisant intervenir des mécanismes à l'échelle endothéliale ou des dysrégulations du système nerveux autonome et cardiovasculaire, mais les données restent limitées pour une conclusion définitive (235). Un tel amendement de la majorité des effets indésirables liés aux psychédéliques au-delà de l'expérience aiguë, notamment les nausées, va dans le sens d'une élimination rapide de ces substances par l'organisme et de l'absence de lésions tissulaires induites ou d'une toxicité durable. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la psilocybine et du LSD confortent ainsi cette hypothèse, Passie et al. décrivant une disparition des effets subjectifs de

ces substances après 6 à 8h, associée à un métabolisme hépatique puis une élimination par voie rénale ne retrouvant plus de psilocine dans les urines après 24h (229).

De plus, notre méta-analyse n'a pas démontré de différence significative entre la psilocybine et le LSD en ce qui concerne le profil de tolérance ou les effets indésirables physiques et psychiques. Le LSD étant le produit de prédilection des études de la première vague de recherche en psychédélie, il était considéré comme ayant une plus grande probabilité de production d'effets négatifs comparativement à la psilocybine comme confirmé par quelques études en contexte naturalistique (236, 237), ce qui était imputé possiblement à son activité agoniste D2 partielle. Néanmoins, des revues systématiques plus récentes réitèrent qu'en contexte clinique il n'existe pas de spécificité dépendante de la substance utilisée (90, 238), et que les utilisateurs n'ont pas de préférence envers l'une des deux substances psychédéliques classiques en contexte non supervisé (107). En dépit de ces constats, il n'existe actuellement que peu d'études comparant l'effet subjectif psychédélie ainsi que les effets indésirables entre le LSD et la psilocybine. L'étude de 2022 de Holze et al. effectuait ainsi une telle comparaison directe chez des sujets sains, ne retrouvant pas de différence qualitative majeure entre le LSD et la psilocybine en dehors d'une augmentation de la durée de l'expérience quand médiée par LSD (147).

3.2.4 Limites

Cette méta-analyse centrée sur les effets cardiovasculaires et les événements indésirables liés à l'usage de psychédéliques a permis de rassembler un grand nombre de données issues de la recherche clinique, augmentant ainsi sa puissance statistique. Cependant le nombre d'études incluses dans certaines analyses quantitatives reste limité, ce qui est notamment illustré par l'instabilité de la significativité en terme de différence de moyenne standardisée ou de différence de risque lors de l'analyse en leave-one-out, révélant parfois un biais d'impact majoritaire de certaines études au sein d'un sous-groupe d'analyse donné. Ces éléments méthodologiques rendent ainsi l'interprétation de nos résultats complexe. L'hétérogénéité significative observée dans plusieurs analyses contribue également à limiter l'interprétabilité de nos résultats. Cette hétérogénéité pourrait être due au nombre limité d'études intégrées, mais aussi à la diversité considérable des études choisies en termes de taille d'échantillon, de qualité méthodologique, de dose et type de substance psychédélie utilisée, ou de population et pathologie étudiées. Les méthodes d'administration de psychédéliques diffèrent également

entre les études, certaines études utilisant du LSD par voie sublinguale (129) ou bien du LSD par capsule orale (138). Jusqu'à présent il existe peu de données en termes de biodisponibilité, de pharmacocinétique, et de tolérance cardiovasculaire de ces différentes galéniques. Il est ainsi nécessaire de faire preuve de réserve lorsqu'il s'agit d'extrapoler nos conclusions à toute expérience psychédélique en population générale.

Les événements indésirables que nous avons cherché à mettre en évidence constituent également un défi méthodologique compte tenu de leur potentielle rareté, ce qui génère des difficultés concernant la puissance statistique et l'estimation précise de la taille d'effet. Les méthodes d'évaluation de tels effets indésirables peuvent également varier d'une étude à l'autre, modifiant ainsi la comparabilité des essais cliniques. Ces effets secondaires peuvent également ne pas être tous collectés ou rapportés systématiquement dans les essais cliniques, entraînant un biais de publication ou biais de notification. Dans de telles études, enfin, la durée du suivi est limitée, ne permettant pas de mettre en évidence de potentiels effets indésirables se développant sur une longue période de temps ou surgissant longtemps après la prise de psychédéliques. De plus, nous avons utilisé la différence de risque absolu comme mesure statistique du risque d'apparition d'effets indésirables, afin de pouvoir prendre en compte dans notre analyse les nombreuses études où il n'y avait pas d'effet secondaire rapporté, ce qui peut générer d'autres biais dans le traitement des données.

En plus de ces considérations, il est important de noter que les essais cliniques randomisés contrôlés en double aveugle inclus dans cette méta-analyse permettent une bonne validité interne des études, mais que ces essais concernent des échantillons de participants aux critères d'inclusion stricts et sélectifs, contre-indiquant souvent la présence de facteurs de risques familiaux, de comorbidité psychiatrique de type schizophrénie ou de trouble bipolaire, ou encore la présence de comorbidité sur le plan somatique. Cela limite ainsi l'extrapolation de nos résultats à une utilisation en population générale de telles substances. De la même manière, étant donné que la composition et la posologie des psychédéliques utilisés de manière naturalistique est généralement approximative, nos analyses concernant un éventuel profil de sécurité rassurant ne peuvent pas être généralisées à une utilisation récréationnelle où l'administration de psychédélique n'est que peu contrôlée. Compte tenu de l'importance du "set and setting", c'est à dire du contexte et de l'environnement, dans le vécu subjectif d'une expérience psychédélique (239), il est également difficile d'extrapoler la bonne tolérance sur le plan psychologique des études cliniques à une utilisation moins contrôlée de substances psychédéliques où l'environnement serait potentiellement pourvoyeur de "bad trip".

Conclusion

Les psychédéliques, par leur capacité à altérer la connectivité cérébrale, apparaissent comme de potentielles modalités d'investigation et de traitement en santé mentale. La pharmacopée actuellement disponible dans le trouble lié à l'usage de l'alcool reste limitée avec un taux de rechute à 6 mois important, soulignant la nécessité de développer d'autres stratégies de traitement. Par le biais de ce travail de thèse, nous avons montré un intérêt possible des psychédéliques comme outils thérapeutiques, tout d'abord en étudiant un échantillon naturalistique d'utilisateurs de psychédéliques ayant mis en avant une réduction de leur consommation d'alcool au décours d'une expérience de référence, et que cette amélioration était notamment corrélée à l'intensité de l'expérience mystique et à une modification de flexibilité psychologique médiée par ces substances. Les participants ayant arrêté ou réduit leur consommation d'alcool présentaient alors initialement un trouble lié à l'usage de l'alcool plus grave et une flexibilité psychologique plus faible avant la séance psychédélique. Ces résultats nous ont ainsi amené à considérer la flexibilité psychologique comme un possible corollaire des modifications moléculaires, neuronales et fonctionnelles constatées durant l'expérience psychédélique, et qui expliqueraient potentiellement les bénéfices en termes de santé mentale.

Néanmoins, dans un contexte de médiatisation croissante concernant les psychédéliques, il apparaît impératif de mieux caractériser leurs risques éventuels. Notre méta-analyse a ainsi permis de démontrer que dans un contexte de protocole d'étude clinique, l'utilisation de psychédéliques est bien tolérée, avec un faible risque d'émergence d'effets secondaires graves. Dans un cadre contrôlé aux critères d'inclusion adaptés, les psychédéliques n'entraîneraient que rarement l'apparition d'idées suicidaires ou de symptômes du registre psychotique. Il est tout de même à noter que certains effets indésirables ont été retrouvés plus fréquemment que dans les groupes de patients recevant un placebo, tels que des nausées, des céphalées, des vertiges ou de la fatigue, ainsi qu'une augmentation modérée de fréquence cardiaque et de tension artérielle. Bien qu'il soit important de souligner la nécessité de poursuivre ces recherches afin de parfaire la compréhension des mécanismes d'action des psychédéliques, de leurs effets à long terme et de leurs implications cliniques, ce travail offre d'ores et déjà des pistes de réflexion pour le développement d'une recherche psychédélique intégrative, portée sur l'analyse des caractéristiques optimales qui favorisent l'efficacité des psychédéliques et la sécurité des patients les recevant.

Bibliographie

1. Khaderi SA. Introduction. *Clinics in Liver Disease*. 2019;23(1):1-10. DOI: 10.1016/j.cld.2018.09.009
2. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *The Lancet*. juin 2009;373(9682):2223-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7
3. [En ligne]. SAMHSA, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2021 National survey on drug use and health: methodological summary and definitions. Rockville (MD) : SAMHSA; 2022 [cité le 24 janvier 2023], p.149. Disponible : <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt39442/2021NSDUHMethodSummDefs100422.pdf>
4. [En ligne]. World Health Organization. Global status report on alcohol and health—2018 [cité le 24 janvier 2023]. Disponible : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
5. [En ligne]. Bonaldi C, Boussac M, Nguyen-Thanh V. Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2019;(15):278-84. [cité le 24 janvier 2023]. Disponible : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/15/2019_15_2.html
6. [En ligne]. Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015;(24-25):440-9. [cité le 24 janvier 2023]. Disponible : http://www.invs.sante.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_1.html
7. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*. 2010;376(9752):1558-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6
8. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, Parry CD, Patra J, Popova S, Poznyak V, Roerecke M, Room R, Samokhvalov AV, Taylor B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. 2010 May;105(5):817-43. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x.
9. Castillo-Carniglia A, Keyes KM, Hasin DS, Cerdá M. Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):1068-80. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30222-6
10. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):757. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0584
11. Glantz MD, Bharat C, Degenhardt L, Sampson NA, Scott KM, Lim CCW, et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addictive Behaviors*. 2020;102:106128. DOI: 10.1016/j.addbeh.2019.106128
12. Schuckit MA. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). Longo DL, directeur. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2109-13. DOI: 10.1056/NEJMra1407298
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. 2013
14. Lobo IA, Harris RA. GABAA receptors and alcohol. *Pharmacology Biochemistry and*

Behavior. 2008;90(1):90-4. DOI: 10.1016/j.pbb.2008.03.006

15. Narahashi T, Kuriyama K, Illes P, Wirkner K, Fischer W, Muhlberg K, et al. Neuroreceptors and Ion Channels as Targets of Alcohol. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2001;25(s1):182S-188S. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02394.x
16. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017;96(6):1223-38. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
17. Deehan GA, Knight CP, Waeiss RA, Engleman EA, Toalston JE, McBride WJ, et al. Peripheral Administration of Ethanol Results in a Correlated Increase in Dopamine and Serotonin Within the Posterior Ventral Tegmental Area. *Alcohol and Alcoholism*. 2016;51(5):535-40. DOI: 10.1093/alcalc/agw037
18. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *The Lancet*. 2016;387(10022):988-98. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00122-1
19. Pulvirenti L, Diana M. Drug Dependence as a Disorder of Neural Plasticity: Focus on Dopamine and Glutamate. *Reviews in the Neurosciences*. 2001;12(2). DOI: 10.1515/REVNEURO.2001.12.2.141
20. Oscar-Berman M, Marinković K. Alcohol: Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):239-57. DOI: 10.1007/s11065-007-9038-6
21. Simioni N, Cottencin O, Guardia D, Rolland B. Early relapse in alcohol dependence may result from late withdrawal symptoms. *Medical Hypotheses*. 2012;79(6):894-5. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.09.021
22. Bahji A, Bach P, Danilewitz M, Crockford D, Devoe DJ, el-Guebaly N, et al. Pharmacotherapies for Adults With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Addict Med*. 2022;16(6):630-8. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000992
23. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889. DOI: 10.1001/jama.2014.3628
24. Witkiewitz K, Saville, Hamreus. Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility. *TCRM*. 2012;45. DOI: 10.2147/TCRM.S23184
25. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Drugs and Alcohol Group, directeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2
26. O'Malley SS. Naltrexone and Coping Skills Therapy for Alcohol Dependence: A Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):881. DOI: 10.1001/archpsyc.1992.01820110045007
27. Kalra G, Sousa AD, Shrivastava A. Disulfiram in the management of alcohol dependence: A comprehensive clinical review. *OJPsych*. 2014;04(01):43-52. DOI: 10.4236/ojpsych.2014.41007
28. Fuller RK. Disulfiram Treatment of Alcoholism: A Veterans Administration Cooperative Study. *JAMA*. 1986;256(11):1449. DOI: 10.1001/jama.1986.03380110055026
29. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder: DISULFIRAM FOR ALCOHOL USE DISORDER. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011;35(10):1749-58. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01523.x

30. Martin GW, Rehm J. The Effectiveness of Psychosocial Modalities in the Treatment of Alcohol Problems in Adults: A Review of the Evidence. *Can J Psychiatry*. 2012;57(6):350-8. DOI: 10.1177/070674371205700604
31. Laramée P, Brodtkorb T-H, Rahhali N, Knight C, Barbosa C, Francois C, et al. The cost-effectiveness and public health benefit of nalmefene added to psychosocial support for the reduction of alcohol consumption in alcohol-dependent patients with high/very high drinking risk levels: a Markov model. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005376-e005376. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005376
32. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, for the SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol*. 2014;28(8):733-44. DOI: 10.1177/0269881114527362
33. van Amsterdam J, van den Brink W. Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. *J Psychopharmacol*. 2013;27(11):987-97. DOI: 10.1177/0269881113495320
34. Grabski M, McAndrew A, Lawn W, Marsh B, Raymen L, Stevens T, et al. Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention–Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. *AJP*. 2022;179(2):152-62. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.21030277
35. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA*. 2018 Aug 28;320(8):815-824. DOI : 10.1001/jama.2018.11406.
36. Tuithof M, Ten Have M, van den Brink W, Vollebergh W, de Graaf R. Treatment Seeking for Alcohol Use Disorders: Treatment Gap or Adequate Self-Selection? *Eur Addict Res*. 2016;22(5):277-85. DOI: 10.1159/000446822
37. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and Correlates of Relapse Among Individuals in Remission From DSM-IV Alcohol Dependence: A 3-Year Follow-Up. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2007;31(12):2036-45. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00536.x
38. Edens EL, Glowinski AL, Grazier KL, Bucholz KK. The 14-year course of alcoholism in a community sample: do men and women differ? *Drug Alcohol Depend*. 2008;93(1-2):1-11. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.08.013
39. Marlene Dobkin de Rios, *Hallucinogens : Cross-Cultural Perspectives*. University of New Mexico Press, 1984
40. McKenna DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004;102(2):111-29. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.03.002
41. Bruhn JG, De Smet PA, El-Seedi HR, Beck O. Mescaline use for 5700 years. *The Lancet*. 2002;359(9320):1866. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08701-9
42. Albert Hofmann, *LSD - My Problem Child*. McGraw-Hill Published by McGraw-Hill Book Company. 1980
43. Solmi M, Chen C, Daure C, Buot A, Ljuslin M, Verroust V, et al. A century of research on psychedelics: A scientometric analysis on trends and knowledge maps of hallucinogens, entactogens, entheogens and dissociative drugs. *European Neuropsychopharmacology*. 2022;64:44-60. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.09.004

44. Osmond H. A REVIEW OF THE CLINICAL EFFECTS OF PSYCHOTOMIMETIC AGENTS. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957;66(3):418-34. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x
45. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2012;26(7):994-1002. DOI: 10.1177/0269881112439253
46. Dubus Z. L'émergence des psychothérapies assistées au LSD (1950-1970). *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2023;181(1):96-100. DOI: 10.1016/j.amp.2022.11.002
47. Preller KH, Vollenweider FX. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. Dans: Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE, directeurs. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 36). DOI: 10.1007/7854_2016_459
48. Widlocher Daniel, Le diéthylamide de l'acide lysergique ; étude de psycho-pathologie expérimentale. 1957.
49. Sessa, B, *The Psychedelic Renaissance: Reassessing the Role of Psychedelic Drugs in 21st Century Psychiatry and Society*. Muswell Hill Press. 2012
50. Berkovitch L, Roméo B, Karila L, Gaillard R, Benyamina A. [Efficacy of psychedelics in psychiatry, a systematic review of the literature]. *Encephale*. 2021;47(4):376-87. DOI: 10.1016/j.encep.2020.12.002
51. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1181-97. DOI: 10.1177/0269881116675513
52. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1165-80. DOI: 10.1177/0269881116675512
53. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1402-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994
54. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
55. Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2020;34(10):1079-85. DOI: 10.1177/0269881120919957
56. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(11):1735-40. DOI: 10.4088/JCP.v67n1110

57. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):983-92. DOI: 10.1177/0269881114548296
58. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2017;43(1):55-60. DOI: 10.3109/00952990.2016.1170135
59. Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology.* 2015;29(3):289-99. DOI: 10.1177/0269881114565144
60. Lawrence, D.W., Sharma, B., Griffiths, R.R., Carhart-Harris, R., 2021. Trends in the top-cited articles on classic psychedelics. *J. Psychoactive Drugs* 53, 283–298. doi:10.1080/02791072.2021.1874573
61. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action: *NeuroReport.* 1998;9(17):3897-902. DOI: 10.1097/00001756-199812010-00024
62. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research.* 2015;277:99-120. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.016
63. McKenna D, Riba J. New World Tryptamine Hallucinogens and the Neuroscience of Ayahuasca. Dans: Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE, directeurs. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 36). DOI: 10.1007/7854_2016_472
64. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics.* 2004;101(2):131-81. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002
65. Mason NL, Kuypers KPC, Müller F, Reckweg J, Tse DHY, Toennes SW, et al. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacol.* 2020;45(12):2003-11. DOI: 10.1038/s41386-020-0718-8
66. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(11):611-24. DOI: 10.1038/s41583-020-0367-2
67. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, Carter SJ, Tombari RJ, Jami SA, et al. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science.* 2023;379(6633):700-6. DOI: 10.1126/science.adf0435
68. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacol.* 2019;44(7):1328-34. DOI: 10.1038/s41386-019-0324-9
69. Vollenweider F. 5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man—A PET Study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20(5):424-33. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00108-0
70. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports.* 2018;23(11):3170-82. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.022
71. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(9):642-51. DOI: 10.1038/nrn2884

72. Aleksandrova LR, Phillips AG. Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021;42(11):929-42. DOI: 10.1016/j.tips.2021.08.003
73. van Elk M, Yaden DB. Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;140:104793. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104793
74. Nichols D, Johnson M, Nichols C. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):209-19. DOI: 10.1002/cpt.557
75. Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *International Review of Psychiatry*. 2018;30(4):363-75. DOI: 10.1080/09540261.2018.1481827
76. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharm*. 2002;5(4):375-88. DOI: 10.1017/S1461145702003103
77. Vollenweider FX. Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2001;3(4):265-79. DOI: 10.31887/DCNS.2001.3.4/fxvollenweider
78. Schartner MM, Carhart-Harris RL, Barrett AB, Seth AK, Muthukumaraswamy SD. Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Sci Rep*. 2017;7(1):46421. DOI: 10.1038/srep46421
79. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. Barker EL, directeur. *Pharmacol Rev*. 2019;71(3):316-44. DOI: 10.1124/pr.118.017160
80. Raichle ME. The Brain's Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci*. 2015;38(1):433-47. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030
81. Jünger E, *Annäherungen: Drogen und Rausch*. Stuttgart: Klett-Cotta. 1970
82. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*. 2006;187(3):268-83. DOI: 10.1007/s00213-006-0457-5
83. Nour MM, Evans L, Nutt D, Carhart-Harris RL. Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Front Hum Neurosci*. 2016;10. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00269
84. Keltner D, Haidt J. Approaching awe, a moral, spiritual, and aesthetic emotion. *Cognition and Emotion*. 2003;17(2):297-314. DOI: 10.1080/02699930302297
85. Yaden DB, Haidt J, Hood RW, Vago DR, Newberg AB. The Varieties of Self-Transcendent Experience. *Review of General Psychology*. 2017;21(2):143-60. DOI: 10.1037/gpr0000102
86. Nancy McWilliams, *Psychoanalytic diagnosis: Understanding personality structure in the clinical process* (2nd ed.). Guilford Press. 2011
87. Réémergence de la Médecine psychédélique. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother*. 2017;168(03):61-72. DOI: 10.4414/sanp.2017.00487

88. Jaegwon Kim, Mental causation and consciousness: The two mind-body problems for the physicalist. Carl Gillett & Barry M. Loewer (eds.), *Physicalism and its Discontents*. Cambridge University Press. 2001
89. Rosenblat JD, Leon-Carlyle M, Ali S, Husain MI, McIntyre RS. Antidepressant Effects of Psilocybin in the Absence of Psychedelic Effects. *AJP*. 2023;180(5):395-6. DOI: 10.1176/appi.ajp.20220835
90. Romeo B, Hermand M, Pétillion A, Karila L, Benyamina A. Clinical and biological predictors of psychedelic response in the treatment of psychiatric and addictive disorders: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021;137:273-82. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.002
91. Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*. 2020;181(1):24-8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.020
92. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. Longo DL, directeur. *N Engl J Med*. 2016;374(4):363-71. DOI: 10.1056/NEJMra1511480
93. Davis AK, Barrett FS, Griffiths RR. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2020;15:39-45. DOI: 10.1016/j.jcbs.2019.11.004
94. Walsh Z, Thiessen MS. Psychedelics and the new behaviourism: considering the integration of third-wave behaviour therapies with psychedelic-assisted therapy. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(4):343-9. DOI: 10.1080/09540261.2018.1474088
95. Kuypers KPC, Riba J, de la Fuente Revenga M, Barker S, Theunissen EL, Ramaekers JG. Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology*. 2016;233(18):3395-403. DOI: 10.1007/s00213-016-4377-8
96. Kashdan TB, Rottenberg J. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(7):865-78. DOI: 10.1016/j.cpr.2010.03.001
97. Bond FW, Hayes SC, Baer RA, Carpenter KM, Guenole N, Orcutt HK, et al. Preliminary Psychometric Properties of the Acceptance and Action Questionnaire–II: A Revised Measure of Psychological Inflexibility and Experiential Avoidance. *Behavior Therapy*. 2011;42(4):676-88. DOI: 10.1016/j.beth.2011.03.007
98. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*. 2006;44(1):1-25. DOI: 10.1016/j.brat.2005.06.006
99. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR, Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J Psychopharmacol*. 2019;33(9):1088-101. DOI:10.1177/0269881119845793
100. Kisely S. The down-scheduling of MDMA and psilocybin(e): Too fast and too soon. *Aust N Z J Psychiatry*. SAGE Publications Ltd; 2023;00048674231174171. DOI: 10.1177/00048674231174171
101. Shalit N, Rehm J, Lev-Ran S. Epidemiology of hallucinogen use in the U.S. results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *Addictive Behaviors*. 2019;89:35-43. DOI: 10.1016/j.addbeh.2018.09.020
102. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*. 2018;142:200-18. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.040

103. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacol.* 2017;42(11):2114-27. DOI: 10.1038/npp.2017.86
104. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology.* 2018;142:143-66. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.012
105. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1268-78. DOI: 10.1177/0269881116662634
106. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology.* 2006;187(3):268-83. DOI: 10.1007/s00213-006-0457-5
107. Kopra EI, Ferris JA, Winstock AR, Kuypers KP, Young AH, Rucker JJ. Investigation of self-treatment with lysergic acid diethylamide and psilocybin mushrooms: Findings from the Global Drug Survey 2020. *J Psychopharmacol.* 2023;026988112311582. DOI: 10.1177/02698811231158245
108. [En ligne]. Bremler R, Katati N, Shergill P, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Focusing on the negative: cases of long-term negative psychological responses to psychedelics. *PsyArXiv*; 12 avril 2023 [cité le 9 mai 2023]. Disponible: <https://osf.io/yzmcj>
109. Johansen P-Ø, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):270-9. DOI: 10.1177/0269881114568039
110. Kramer EN, Reddy K, Shapiro B. A suicide attempt following psilocybin ingestion in a patient with no prior psychiatric history. *Psychiatry Research Case Reports.* 2023;2(1):100118. DOI: 10.1016/j.psycr.2023.100118
111. Amsterdam J van, Opperhuizen A, Brink W van den. Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2011;59(3):423-9. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.01.006
112. Malleon, N. Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *The British Journal of Psychiatry.* 1971 ;118(543), 229–230. DOI : <https://doi.org/10.1192/bjp.118.543.229>
113. Bender D, Hellerstein DJ. Assessing the risk–benefit profile of classical psychedelics: a clinical review of second-wave psychedelic research. *Psychopharmacology.* 2022;239(6):1907-32. DOI: 10.1007/s00213-021-06049-6
114. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction.* 2004;99(6):686-96. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x
115. dos Santos RG, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bouso JC, Nomdedéu JF, et al. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology.* 2012;219(4):1039-53. DOI: 10.1007/s00213-011-2434-x
116. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *Journal of Nervous & Mental Disease.* 2014;202(7):513-20. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000113

117. Fysh RR, Oon MCH, Robinson KN, Smith RN, White PC, Whitehouse MJ. A fatal poisoning with LSD. *Forensic Science International*. 1985;28(2):109-13. DOI: 10.1016/0379-0738(85)90067-2
118. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Science International*. 2018;284:141-5. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.01.006
119. Lim TH, Wasywich CA, Ruygrok PN. A fatal case of ‘magic mushroom’ ingestion in a heart transplant recipient. *Intern Med J*. 2012;42(11):1268-9. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02955.x
120. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol*. 2022;36(3):258-72. DOI: 10.1177/02698811211069100
121. Fauvel B, Kangaslampi S, Strika-Bruneau L, Roméo B, Piolino P. Validation of a French Version of the Mystical Experience Questionnaire with Retrospective Reports of the Most Significant Psychedelic Experience among French Users. *Journal of Psychoactive Drugs*. Taylor & Francis; 2022;0(0):1-10. DOI: 10.1080/02791072.2022.2059796
122. Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J Psychopharmacol*. 2015;29(11):1182-90. DOI: 10.1177/0269881115609019
123. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(11):2001-7. DOI: 10.1097/01.alc.0000187034.58955.64
124. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
125. Conigrave KM, Hall WD, Saunders JB. The AUDIT questionnaire: choosing a cut-off score. *Addiction*. 1995;90(10):1349-56. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1995.tb03552.x
126. Monestès J-L, Villatte M, Mouras H, Loas G, Bond FW. Traduction et validation française du questionnaire d’acceptation et d’action (AAQ-II). *European Review of Applied Psychology*. 2009;59(4):301-8. DOI: 10.1016/j.erap.2009.09.001
127. dos Santos RG, Osório F de L, Rocha JM, Rossi GN, Bouso JC, Rodrigues LS, et al. Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(5):540-50. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001428
128. Deeks JJ, Altman DG. Effect Measures for Meta-Analysis of Trials with Binary Outcomes. Dans: Egger M, Smith GD, Altman DG, directeurs. *Systematic Reviews in Health Care*. London, UK: BMJ Publishing Group; 2001. DOI: 10.1002/9780470693926.ch16
129. Bershad AK, Preller KH, Lee R, Keedy S, Wren-Jarvis J, Bremmer MP, et al. Preliminary Report on the Effects of a Low Dose of LSD on Resting-State Amygdala Functional Connectivity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2020;5(4):461-7. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.12.007
130. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of

Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2022; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2096

131. Bravermanová A, Viktorinová M, Tylš F, Novák T, Androvičová R, Korčák J, et al. Psilocybin disrupts sensory and higher order cognitive processing but not pre-attentive cognitive processing—study on P300 and mismatch negativity in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2018;235(2):491-503. DOI: 10.1007/s00213-017-4807-2

132. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1402-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994

133. Dolder PC, Schmid Y, Haschke M, Rentsch KM, Liechti ME. Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(1):pyv072. DOI: 10.1093/ijnp/pyv072

134. dos Santos RG, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bouso JC, Nomdedéu JF, et al. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*. 2012;219(4):1039-53. DOI: 10.1007/s00213-011-2434-x

135. dos Santos RG, Osório F de L, Rocha JM, Rossi GN, Bouso JC, Rodrigues LS, et al. Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(5):540-50. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001428

136. Family N, Hendricks PS, Williams LTJ, Luke D, Krediet E, Maillet EL, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and subjective effects of 50, 75, and 100 µg LSD in healthy participants within a novel intervention paradigm: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*. 2022;36(3):321-36. DOI: 10.1177/02698811211069103

137. Family N, Maillet EL, Williams LTJ, Krediet E, Carhart-Harris RL, Williams TM, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. *Psychopharmacology*. 2020;237(3):841-53. DOI: 10.1007/s00213-019-05417-7

138. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2014;202(7):513-20. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000113

139. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*. 2022;387(18):1637-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443

140. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*. 2006;187(3):268-83. DOI: 10.1007/s00213-006-0457-5

141. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(12):1181-97. DOI: 10.1177/0269881116675513

142. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual

practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(1):49-69. DOI: 10.1177/0269881117731279

143. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*. 2011;218(4):649-65. DOI: 10.1007/s00213-011-2358-5

144. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(1):71. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.116

145. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology*. 2004;172(2):145-56. DOI: 10.1007/s00213-003-1640-6

146. Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Biological Psychiatry*. 2023;93(3):215-23. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.08.025

147. Holze F, Ley L, Müller F, Becker AM, Straumann I, Vizeli P, et al. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(6):1180-7. DOI: 10.1038/s41386-022-01297-2

148. Holze F, Vizeli P, Ley L, Müller F, Dolder P, Stocker M, et al. Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(3):537-44. DOI: 10.1038/s41386-020-00883-6

149. Holze F, Vizeli P, Müller F, Ley L, Duerig R, Varghese N, et al. Distinct acute effects of LSD, MDMA, and d-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol*. 2020;45(3):462-71. DOI: 10.1038/s41386-019-0569-3

150. Olbrich S, Preller KH, Vollenweider FX. LSD and ketanserin and their impact on the human autonomic nervous system. *Psychophysiology*. 2021;58(6). DOI: 10.1111/psyp.13822

151. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*. 2019;49(4):655-63. DOI: 10.1017/S0033291718001356

152. Rocha JM, Rossi GN, de Lima Osório F, Bouso JC, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, et al. Effects of Ayahuasca on the Recognition of Facial Expressions of Emotions in Naive Healthy Volunteers: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(3):267-74. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001396

153. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(12):1165-80. DOI: 10.1177/0269881116675512

154. Rucker JJ, Marwood L, Ajantaival R-LJ, Bird C, Eriksson H, Harrison J, et al. The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and

preparation. *Journal of Psychopharmacology*. 2022;36(1):114-25. DOI: 10.1177/02698811211064720

155. Carb EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Lindsey H, et al. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):534-43. DOI: 10.1007/s13311-020-00962-y

156. Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Zhu Y, et al. Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen in the suppression of cluster headache: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2022;62(10):1383-94. DOI: 10.1111/head.14420

157. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, et al. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry*. 2015;78(8):544-53. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.11.015

158. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. 2023;56:101809. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101809

159. Nayak SM, Bradley MK, Kleykamp BA, Strain EC, Dworkin RH, Johnson MW. Control Conditions in Randomized Trials of Psychedelics: An ACTION Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(3). DOI: 10.4088/JCP.22r14518

160. Nygart VA, Pommerencke LM, Haijen E, Kettner H, Kaelen M, Mortensen EL, et al. Antidepressant effects of a psychedelic experience in a large prospective naturalistic sample. *J Psychopharmacol*. SAGE Publications Ltd STM; 2022;36(8):932-42. DOI: 10.1177/02698811221101061

161. Agin-Liebes G, Haas TF, Lancelotta R, Uthaug MV, Ramaekers JG, Davis AK. Naturalistic Use of Mescaline Is Associated with Self-Reported Psychiatric Improvements and Enduring Positive Life Changes. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2021;4(2):543-52. DOI: 10.1021/acspsci.1c00018

162. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid E, Erowid F, Griffiths RR, Johnson MW. Persisting Reductions in Cannabis, Opioid, and Stimulant Misuse After Naturalistic Psychedelic Use: An Online Survey. *Front Psychiatry*. 2020;10:955. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00955

163. Weiss B, Nygart V, Pommerencke LM, Carhart-Harris RL, Erritzoe D. Examining Psychedelic-Induced Changes in Social Functioning and Connectedness in a Naturalistic Online Sample Using the Five-Factor Model of Personality. *Front Psychol*. 2021;12:749788. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.749788

164. Williams MT, Davis AK, Xin Y, Sepeda ND, Grigas PC, Sinnott S, et al. People of color in North America report improvements in racial trauma and mental health symptoms following psychedelic experiences. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2021;28(3):215-26. DOI: 10.1080/09687637.2020.1854688

165. Rabinowitz J, Lev-Ran S, Gross R. The association between naturalistic use of psychedelics and co-occurring substance use disorders. *Front Psychiatry*. 2023;13:1066369. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.1066369

166. Mandyam CD, Koob GF. The addicted brain craves new neurons: putative role for adult-born progenitors in promoting recovery. *Trends in Neurosciences*. 2012;35(4):250-60. DOI: 10.1016/j.tins.2011.12.005

167. Abernathy K, Chandler LJ, Woodward JJ. Alcohol and the Prefrontal Cortex. Dans: *International Review of Neurobiology*. Elsevier; 2010. DOI: 10.1016/S0074-7742(10)91009-X
168. Jackson ME, Moghaddam B. Amygdala Regulation of Nucleus Accumbens Dopamine Output is Governed by the Prefrontal Cortex. *J Neurosci*. 2001;21(2):676-81. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-02-00676.2001
169. Funahashi S, Andreau JM. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*. 2013;107(6):471-82. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2013.05.001
170. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011;134(6):1591-609. DOI: 10.1093/brain/awr039
171. Meinhardt MW, Hansson AC, Perreau-Lenz S, Bauder-Wenz C, Stählin O, Heilig M, et al. Rescue of Infralimbic mGluR₂ Deficit Restores Control Over Drug-Seeking Behavior in Alcohol Dependence. *J Neurosci*. 2013;33(7):2794-806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4062-12.2013
172. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2009;10(8):561-72. DOI: 10.1038/nrn2515
173. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*. 2015;277:99-120. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.016
174. Meinhardt MW, Pfarr S, Fouquet G, Rohleder C, Meinhardt ML, Barroso-Flores J, et al. Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism. *Sci Adv*. 2021;7(47):eabh2399. DOI: 10.1126/sciadv.abh2399
175. Meinhardt MW, Hansson AC, Perreau-Lenz S, Bauder-Wenz C, Stählin O, Heilig M, et al. Rescue of Infralimbic mGluR₂ Deficit Restores Control Over Drug-Seeking Behavior in Alcohol Dependence. *J Neurosci*. 2013;33(7):2794-806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4062-12.2013
176. Augier E, Dulman RS, Rauffenbart C, Augier G, Cross AJ, Heilig M. The mGluR2 Positive Allosteric Modulator, AZD8529, and Cue-Induced Relapse to Alcohol Seeking in Rats. *Neuropsychopharmacol*. 2016;41(12):2932-40. DOI: 10.1038/npp.2016.107
177. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci*. 2011;14(2):154-62. DOI: 10.1038/nn.2723
178. Baik J-H. Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*. 2013;7. DOI: 10.3389/fncir.2013.00152
179. Bogenschutz MP, Pommy JM. Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses: Hallucinogens for addictions. *Drug Test Analysis*. 2012;4(7-8):543-55. DOI: 10.1002/dta.1376
180. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*. 2015;78(8):572-81. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.04.010
181. Keyes KM, Hatzenbuehler ML, Hasin DS. Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: the epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology*. 2011;218(1):1-17. DOI: 10.1007/s00213-011-2236-1
182. Kelley KW, Dantzer R. Alcoholism and inflammation: Neuroimmunology of behavioral and mood disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25:S13-20. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.12.013

183. Nkadameng SM, Steinmann CM, Eloff JN. Anti-Inflammatory Effects of Four Psilocybin-Containing Magic Mushroom Water Extracts in vitro on 15-Lipoxygenase Activity and on Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 and Inflammatory Cytokines in Human U937 Macrophage Cells. *JIR*. 2021;Volume 14:3729-38. DOI: 10.2147/JIR.S317182
184. Galvão-Coelho NL, de Menezes Galvão AC, de Almeida RN, Palhano-Fontes F, Campos Braga I, Lobão Soares B, et al. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(10):1125-33. DOI: 10.1177/0269881120936486
185. Almeida RN de, Galvão AC de M, da Silva FS, Silva EA dos S, Palhano-Fontes F, Maia-de-Oliveira JP, et al. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*. 2019;10:1234. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01234
186. Cata-Preta EG, Serra YA, Moreira-Junior E da C, Reis HS, Kisaki ND, Libarino-Santos M, et al. Ayahuasca and Its DMT- and β -carbolines – Containing Ingredients Block the Expression of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference in Mice: Role of the Treatment Environment. *Front Pharmacol*. 2018;9:561. DOI: 10.3389/fphar.2018.00561
187. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):241-53. DOI: 10.1177/0269881114568040
188. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med*. 2022;28(4):844-51. DOI: 10.1038/s41591-022-01744-z
189. Lebedev AV, Kaelen M, Lövdén M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, et al. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change: LSD-Induced Entropic Brain Activity. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(9):3203-13. DOI: 10.1002/hbm.23234
190. Close JB, Hajien EC, Watts R, Roseman L, Carhart-Harris RL. Psychedelics and psychological flexibility – Results of a prospective web-survey using the Acceptance and Action Questionnaire II. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2020;16:37-44. DOI: 10.1016/j.jcbs.2020.01.005
191. Sabucedo P. The Psychological Flexibility Model from a cultural perspective: an interpretative analysis of two Native American healing rituals. *International Journal of Culture and Mental Health*. 2017;10(4):367-75. DOI: 10.1080/17542863.2017.1323935
192. Swanson LR. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Front Pharmacol*. 2018;9:172. DOI: 10.3389/fphar.2018.00172
193. Carhart-Harris R, Nutt D. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091-120. DOI: 10.1177/0269881117725915
194. Carhart-Harris RL, Chandaria S, Erritzoe DE, Gazzaley A, Girn M, Kettner H, et al. Canalization and plasticity in psychopathology. *Neuropharmacology*. 2023;226:109398. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109398
195. Knill DC, Pouget A. The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*. 2004;27(12):712-9. DOI: 10.1016/j.tins.2004.10.007
196. Friston K. Hierarchical Models in the Brain. Sporns O, directeur. *PLoS Comput Biol*. 2008;4(11):e1000211. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000211

197. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014;8. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00020
198. Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, Follette VM, Strosahl K. Experiential avoidance and behavioral disorders: A functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1996;64(6):1152-68. DOI: 10.1037/0022-006X.64.6.1152
199. Wilson KG, Hayes SC, Byrd MR. Exploring Compatibilities Between Acceptance and Commitment Therapy and 12-Step Treatment for Substance Abuse. *Journal of Rational-Emotive and Cognitive-Behavior Therapy*. 2000;18(4):209-34. DOI: 10.1023/A:1007835106007
200. Osaji J, Ojimba C, Ahmed S. The Use of Acceptance and Commitment Therapy in Substance Use Disorders: A Review of Literature. *J Clin Med Res*. 2020;12(10):629-33. DOI: 10.14740/jocmr4311
201. Díez-Bejarano L, Chaves C. Is Acceptance and Commitment Therapy Effective in Treating Addiction? A Systematic Review. *Psychiatric Annals*. 2022;52(6):248-60. DOI: 10.3928/00485713-20220504-01
202. Zeifman RJ, Wagner AC, Monson CM, Carhart-Harris RL. How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change. *Journal of Affective Disorders*. 2023;334:100-12. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.105
203. Bowen S, Witkiewitz K, Dillworth TM, Marlatt GA. The role of thought suppression in the relationship between mindfulness meditation and alcohol use. *Addictive Behaviors*. 2007;32(10):2324-8. DOI: 10.1016/j.addbeh.2007.01.025
204. Luoma, J. B., Hayes, S. C., & Walser, R. D., *Learning ACT: An acceptance and commitment therapy skills-training manual for therapists*. New Harbinger Publications, 2007
205. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol*. 2018;8:974. DOI: 10.3389/fphar.2017.00974
206. Simonsson O, Hendricks PS, Chambers R, Osika W, Goldberg SB. Classic psychedelics, health behavior, and physical health. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2022;12:204512532211353. DOI: 10.1177/20451253221135363
207. Golden TL, Magsamen S, Sandu CC, Lin S, Roebuck GM, Shi KM, et al. Effects of Setting on Psychedelic Experiences, Therapies, and Outcomes: A Rapid Scoping Review of the Literature. Dans: Barrett FS, Preller KH, directeurs. *Disruptive Psychopharmacology*. Cham: Springer International Publishing; 2022. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 56). DOI: 10.1007/7854_2021_298
208. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2017;7(4):141-57. DOI: 10.1177/2045125316689030
209. Cerón Tapia HR, González Guzmán MA, Córdoba Ortiz SA. Psicosis por consumo de ayahuasca: un reporte de caso. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2022;51(3):236-9. DOI: 10.1016/j.rcp.2020.11.014
210. Smart RG, Storm T, Baker EFW, Solursh L. A Controlled Study of Lysergide in the Treatment of Alcoholism. I. The Effects on Drinking Behavior. *Q J Stud Alcohol*. 1966;27(3):469-82. DOI: 10.15288/qjsa.1966.27.469

211. Morton E, Sakai K, Ashtari A, Pleet M, Michalak EE, Woolley J. Risks and benefits of psilocybin use in people with bipolar disorder: An international web-based survey on experiences of 'magic mushroom' consumption. *J Psychopharmacol.* 2023;37(1):49-60. DOI: 10.1177/02698811221131997
212. Gard DE, Pleet MM, Bradley ER, Penn AD, Gallenstein ML, Riley LS, et al. Evaluating the risk of psilocybin for the treatment of bipolar depression: A review of the research literature and published case studies. *Journal of Affective Disorders Reports.* 2021;6:100240. DOI: 10.1016/j.jadr.2021.100240
213. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol.* 2008;22(6):603-20. DOI: 10.1177/0269881108093587
214. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol.* 2011;25(11):1434-52. DOI: 10.1177/0269881110382466
215. Gorman I, Nielson EM, Molinar A, Cassidy K, Sabbagh J. Psychedelic Harm Reduction and Integration: A Transtheoretical Model for Clinical Practice. *Front Psychol.* 2021;12:645246. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.645246
216. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology.* 2018;235(2):399-408. DOI: 10.1007/s00213-017-4771-x
217. Nesvåg R, Bramness JG, Ystrom E. The link between use of psychedelic drugs and mental health problems. *J Psychopharmacol.* 2015;29(9):1035-40. DOI: 10.1177/0269881115596156
218. Smart RG, Bateman K. Unfavourable reactions to LSD: a review and analysis of the available case reports. *Can Med Assoc J.* 1967;97(20):1214-21.
219. Honyiglo E, Franchi A, Cartiser N, Bottinelli C, Advenier A, Bévalot F, et al. Unpredictable Behavior Under the Influence of "Magic Mushrooms": A Case Report and Review of the Literature. *J Forensic Sci.* 2019;64(4):1266-70. DOI: 10.1111/1556-4029.13982
220. Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L, Weissman CR. On the Relationship between Classic Psychedelics and Suicidality: A Systematic Review. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(2):436-51. DOI: 10.1021/acspsci.1c00024
221. Zeifman RJ, Yu D, Singhal N, Wang G, Nayak SM, Weissman CR. Decreases in Suicidality Following Psychedelic Therapy: A Meta-Analysis of Individual Patient Data Across Clinical Trials. *J Clin Psychiatry.* 2022;83(2). DOI: 10.4088/JCP.21r14057
222. Zeifman RJ, Palhano-Fontes F, Hallak J, Arcoverde E, Maia-Oliveira JP, Araujo DB. The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results From a Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2019;10:1325. DOI: 10.3389/fphar.2019.01325
223. Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and Mental Health: A Population Study. Lu L, directeur. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e63972. DOI: 10.1371/journal.pone.0063972
224. Hirschfeld T, Prugger J, Majić T, Schmidt TT. Dose-response relationships of LSD-induced subjective experiences in humans. *Neuropsychopharmacol.* 2023; DOI: 10.1038/s41386-023-01588-2
225. Simonsson O, Osika W, Carhart-Harris R, Hendricks PS. Associations between lifetime classic psychedelic use and cardiometabolic diseases. *Sci Rep.* 2021;11(1):14427. DOI: 10.1038/s41598-021-93787-4

226. Bae S, Vaysblat M, Bae E, Dejanovic I, Pierce M. Cardiac Arrest Associated With Psilocybin Use and Hereditary Hemochromatosis. *Cureus*. 2023; DOI: 10.7759/cureus.38669
227. Kotts WJ, Gamble DT, Dawson DK, Connor D. Psilocybin-induced takotsubo cardiomyopathy. *BMJ Case Rep*. 2022;15(5):e245863. DOI: 10.1136/bcr-2021-245863
228. Nef HM, Möllmann H, Hilpert P, Krause N, Troidl C, Weber M, et al. Apical regional wall motion abnormalities reminiscent to Tako-Tsubo cardiomyopathy following consumption of psychoactive fungi. *International Journal of Cardiology*. 2009;134(1):e39-41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.064
229. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*. 2002;7(4):357-64. DOI: 10.1080/1355621021000005937
230. Buchborn T, Lyons T, Song C, Feilding A, Knöpfel T. The serotonin 2A receptor agonist 25CN-NBOH increases murine heart rate and neck-arterial blood flow in a temperature-dependent manner. *J Psychopharmacol*. 2020;34(7):786-94. DOI: 10.1177/0269881120903465
231. Brecksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, van den Brink W, Vermetten E, Schoevers RA. Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol*. 2022;36(10):1100-17. DOI: 10.1177/02698811221116926
232. Johnston KD, Lu Z, Rudd JA. Looking beyond 5-HT₃ receptors: A review of the wider role of serotonin in the pharmacology of nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*. 2014;722:13-25. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.014
233. Thomas KLH, Ellingrod VL. Pharmacogenetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Associated Adverse Drug Reactions. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):822-31. DOI: 10.1592/phco.29.7.822
234. Ray TS. Psychedelics and the Human Receptorome. Manzoni OJ, directeur. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9019. DOI: 10.1371/journal.pone.0009019
235. Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol Sci*. 2017;38(S1):67-72. DOI: 10.1007/s10072-017-2893-x
236. Kopra EI, Ferris JA, Winstock AR, Young AH, Rucker JJ. Adverse experiences resulting in emergency medical treatment seeking following the use of magic mushrooms. *J Psychopharmacol*. 2022;36(8):965-73. DOI: 10.1177/02698811221084063
237. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. *J Psychopharmacol*. 2018;32(12):1286-94. DOI: 10.1177/0269881118793086
238. Leger RF, Unterwald EM. Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2022;36(1):20-30. DOI: 10.1177/02698811211044688
239. Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1259-67. DOI: 10.1177/0269881116677852

Table des figures

Sauf mention contraire, les figures et tableaux sont de l'auteur.

Figure 1 : Effets de l'alcool sur différents neurotransmetteurs et circuits neuronaux.....15

Figure 2 : Nombre annuel de publications concernant les psychédéliques classiques.....19

Figure 3 : Comparaison de l'effet aigu de différentes substances psychédéliques à dose équivalente..... 22

Figure 4 : Évolution du nombre de jours de consommation par semaine après une expérience psychédélique..... 37

Figure 5 : Évolution du nombre de verres consommés au cours d'une occasion..... 39

Figure 6 : Évolution des scores AAQ-II après l'expérience psychédélique..... 41

Figure 7 : Changement thérapeutique selon le modèle Acceptance and Commitment Therapy..... 61

Table des tableaux

Sauf mention contraire, les figures et tableaux sont de l'auteur.

Tableau 1 : Statistiques descriptives des participants.....35

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.....46

Tableau 3 : Récapitulatif des différences de risque mises en évidence par l'analyse en sous-groupe, pour chaque effet secondaire physique fréquent constaté à la phase aiguë et à la phase subaiguë de l'expérience psychédélique.....54

Tableau 4 : Récapitulatif des différences de risque mises en évidence par l'analyse en sous-groupe, pour chaque effet secondaire psychique fréquent constaté à la phase aiguë et à la phase subaiguë de l'expérience psychédélique.....55

Annexes

Sauf mention contraire, les figures et tableaux sont de l'auteur.

Tableau S1 (13).

Critères DSM-5 pour le trouble de l'usage de l'alcool
(American Psychiatric Association, 2013)

1. L'alcool est souvent consommé en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler la consommation d'alcool.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir de l'alcool, à utiliser de l'alcool ou à récupérer de ses effets.
4. Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant de consommer de l'alcool.
5. Consommation répétée d'alcool conduisant à l'incapacité à remplir des obligations majeures (au travail, à l'école ou à la maison).
6. Consommation continue d'alcool malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de l'alcool.
7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage de l'alcool.
8. Consommation répétée d'alcool dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'usage de l'alcool est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par l'alcool.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - *Besoin de quantités notablement plus fortes d'alcool pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,*
 - *Effet notablement diminué en cas de l'usage continu de la même quantité d'alcool.*
11. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - *Syndrome de sevrage caractéristique de l'alcool,*
 - *L'alcool (ou une substance très proche, telle qu'une benzodiazépine) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.*

Tableau S2.

Critères CIM-11 pour la dépendance à l'alcool
(Code 6C40.2 - Organisation Mondiale de la Santé, 2019)

Mode d'utilisation récurrente, épisodique ou continue de l'alcool avec des preuves d'altération de la capacité de contrôler la consommation d'alcool, qui se manifeste par deux ou plus des éléments suivants :

1. Perte de contrôle sur la consommation d'alcool (c'est-à-dire, début, fréquence, intensité, durée, arrêt, contexte) ;
2. Importance croissante de la consommation d'alcool comparativement à d'autres aspects de la vie, y compris le maintien de la santé, et les activités et responsabilités quotidiennes, de sorte que l'utilisation de l'alcool se poursuit ou s'accroît malgré l'apparition de dommages ou de conséquences négatives (par exemple, perturbations relationnelles répétées, conséquences professionnelles ou scolaires, impact négatif sur la santé) ;
3. Caractéristiques physiologiques indiquant une neuroadaptation à la substance, y compris :
 1. Tolérance aux effets de l'alcool ou besoin d'utiliser des quantités croissantes d'alcool pour obtenir le même effet,
 2. Symptômes de sevrage suite à l'arrêt ou à la réduction de l'utilisation de l'alcool,
 3. Utilisation répétée d'alcool ou de substances pharmacologiquement similaires pour prévenir ou soulager les symptômes de sevrage.

Les caractéristiques de la dépendance sont généralement évidentes sur une période d'au moins 12 mois, mais le diagnostic peut être posé si l'utilisation est continue (quotidienne ou presque quotidienne) pendant au moins 3 mois.

Tableau S3. Corrélations de Spearman entre la différence de score AAQ-II entre le score initial et le score un mois après l'expérience psychédélique, et les scores et sous-scores du MEQ-30.

Variables	r	p
MEQ-30 total	0.31	<.001
MEQ-30 ineffabilité	0.27	.003
MEQ-30 mystique	0.35	<.001
MEQ-30 positive	0.31	<.001
MEQ-30 transcendance	0.14	.13

AAQ-II score: Acceptance and Action Questionnaire ; MEQ-30: Mystical Experience Questionnaire-30 items.

Tableau S4. Corrélations de Spearman entre la différence de score AAQ-II entre le score initial et le score durant les 6 derniers mois, et les scores et sous-scores du MEQ-30.

Variables	r	p
MEQ-30 total	0.18	.05
MEQ-30 ineffabilité	0.18	.05
MEQ-30 mystique	0.25	.005
MEQ-30 positive	0.13	.15
MEQ-30 transcendance	0.06	.49

AAQ-II score: Acceptance and Action Questionnaire ; MEQ-30: Mystical Experience Questionnaire-30 items.

Tableau S5. Corrélations de Spearman entre le nombre moyen de jours de consommation par semaine un mois après l'expérience psychédélique et la différence de score AAQ-II et les scores totaux et sous-scores du MEQ-30.

Variables	r	p
Différence de score AAQ-II entre 12 mois avant et 1 mois après l'expérience	-0.32	<.001
MEQ-30 total	-0.18	.04
MEQ-30 ineffabilité	-0.11	.02
MEQ-30 mystique	-0.20	.02
MEQ-30 positive	-0.18	.04
MEQ-30 transcendance	-0.07	.45

AAQ-II score: Acceptance and Action Questionnaire ; MEQ-30: Mystical Experience Questionnaire-30 items.

Tableau S6. Corrélation de Spearman entre le nombre moyen de jours de consommation par semaine durant les 6 derniers mois, et la différence de score AAQ-II et les scores totaux et sous-scores du MEQ-30.

Variables	r	p
Différence de score AAQ-II entre 12 mois avant l'expérience et les derniers 6 mois	-0.17	.06
MEQ-30 total	-0.09	.30
MEQ-30 ineffabilité	-0.16	.09
MEQ-30 mystique	-0.12	.18
MEQ-30 positive	-0.16	.08
MEQ-30 transcendance	0.022	.80

AAQ-II score: Acceptance and Action Questionnaire ; MEQ-30: Mystical Experience Questionnaire-30 items.

Tableau S7. Récapitulatif de la régression logistique multiple étudiant le changement en consommation d'alcool après l'expérience psychédélique comme variable dépendante.

Variables	B	SE(B)	Exp(B) (odds ratio)	Z	Sig.(p)
Intercept	-2.07	0.72			
MEQ-30 score total	0.33	0.20	1.40	1.72	.08
Score AUDIT initial	0.09	0.03	1.10	2.94	.003
Changement de score AAQ-II	0.08	0.03	1.08	2.94	.003

Note. Nagelkerke's pseudo R² = .31

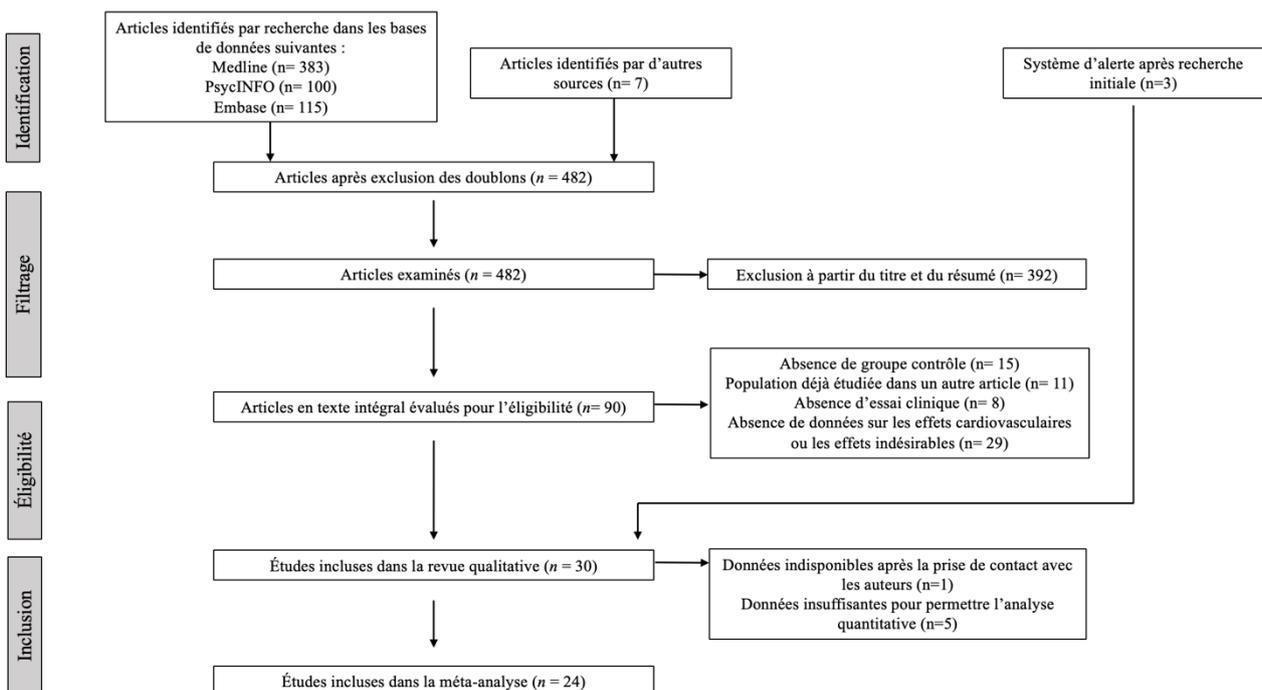
Méta-analyse : Méthodes supplémentaires.

Tableau S8. Checklist PRISMA. Extraite de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <i>BMJ</i> 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.			
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	29
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Article à paraître
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	23-24
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	23-24
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	29
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	29-30
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	29
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Tableau S9
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	29 et Figure S1
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	30
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	30
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Article à paraître
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	30 - 32
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	30 - 32
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Article à paraître
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	32
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	41, Figure S1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Tableau 2
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	à paraître
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Figures S2 - S94
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	42 - 54
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Article à paraître
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	42 - 54
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	62 - 67
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	67 - 68
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	64 - 67
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Article à paraître

Tableau S9. Stratégie de recherche des bases de données :
Exemple de la base de données MEDLINE au 16 septembre 2022.

TERME DE LA RECHERCHE		NOMBRE DE RESULTATS
(1)	Ayahuasca	468
(2)	Psilocybin	1 020
(3)	Lysergic acid diethylamide	961
(4)	DMT	3 679
(5)	Mescaline	215
(6)	Classic serotonergic psychedelic	4
(7)	Treatment	8 554 222
(8)	Controlled trials	783 635
(9)	(1) OR (2) OR (3) OR (4) OR (5) OR (6)	5 698
(10)	(9) AND (7) AND (8)	383

Figure S1. Processus d'identification et de sélection des études incluses dans la méta-analyse évaluant les effets indésirables et la tolérance cardiovasculaire des substances psychédéliques au sein des essais cliniques randomisés contrôlés.



Méta-analyse : Résultats supplémentaires.

Figure S2. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de fréquence cardiaque entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

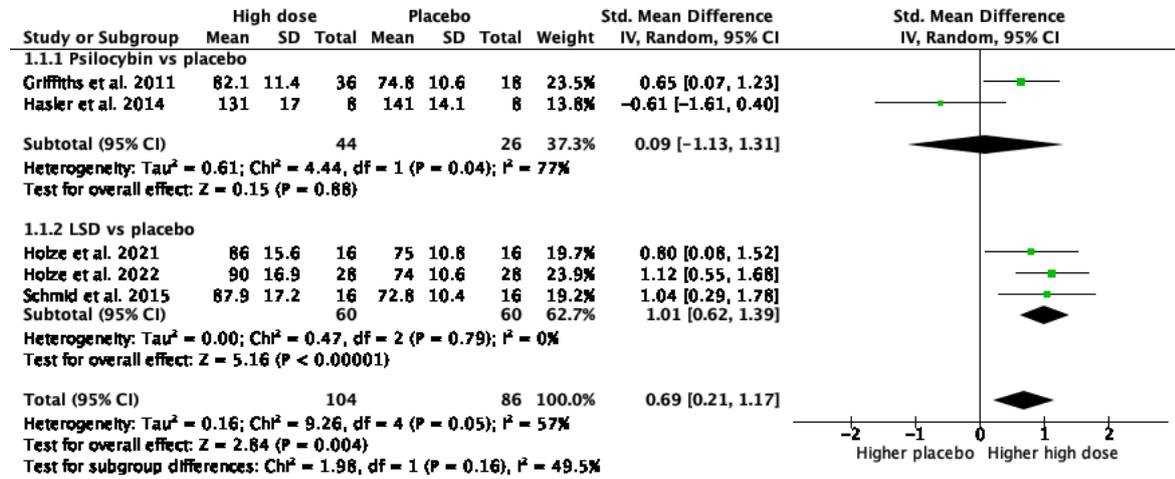


Figure S3. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de fréquence cardiaque entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

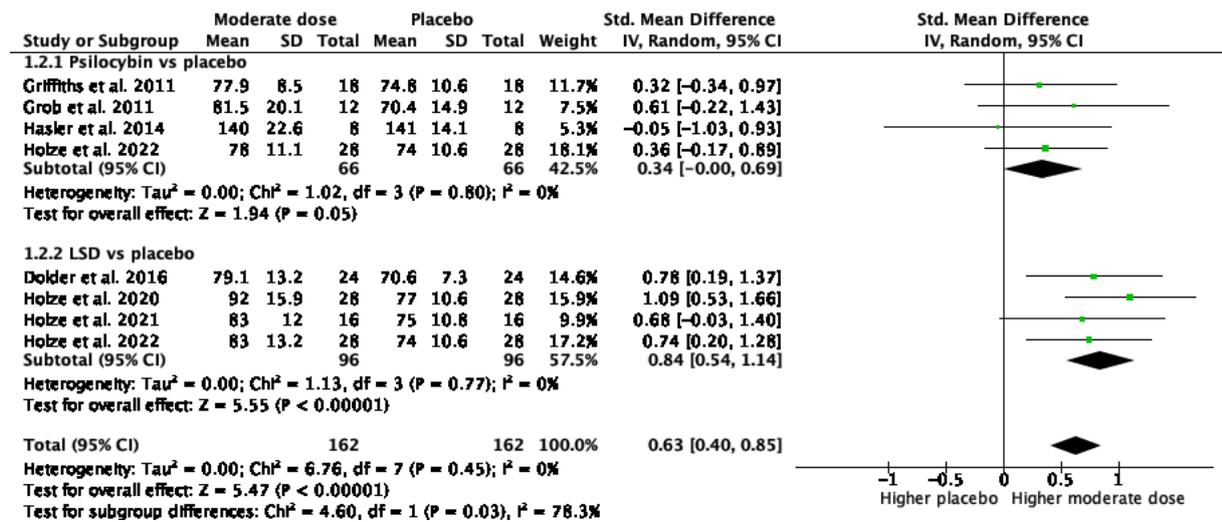


Figure S3. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de fréquence cardiaque entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

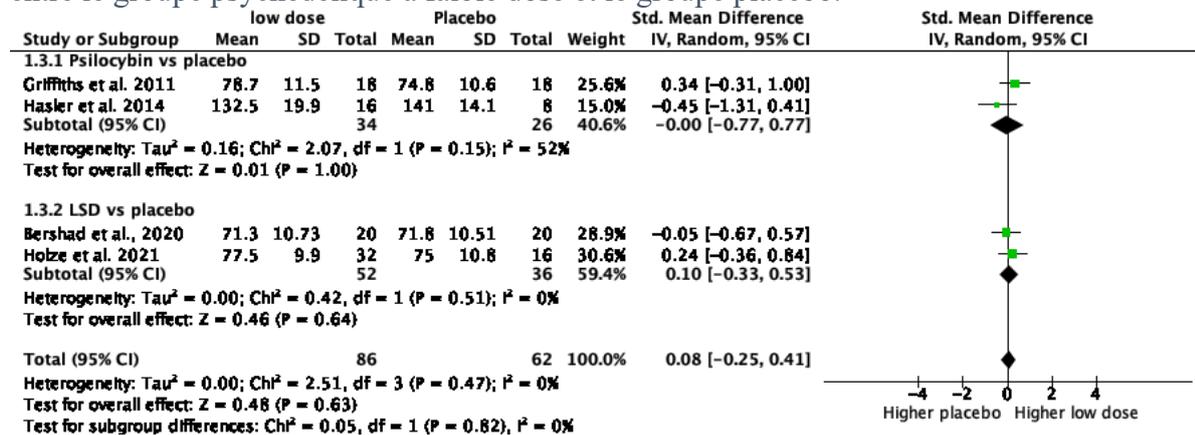


Figure S4. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de fréquence cardiaque entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe psychédélique à faible dose.

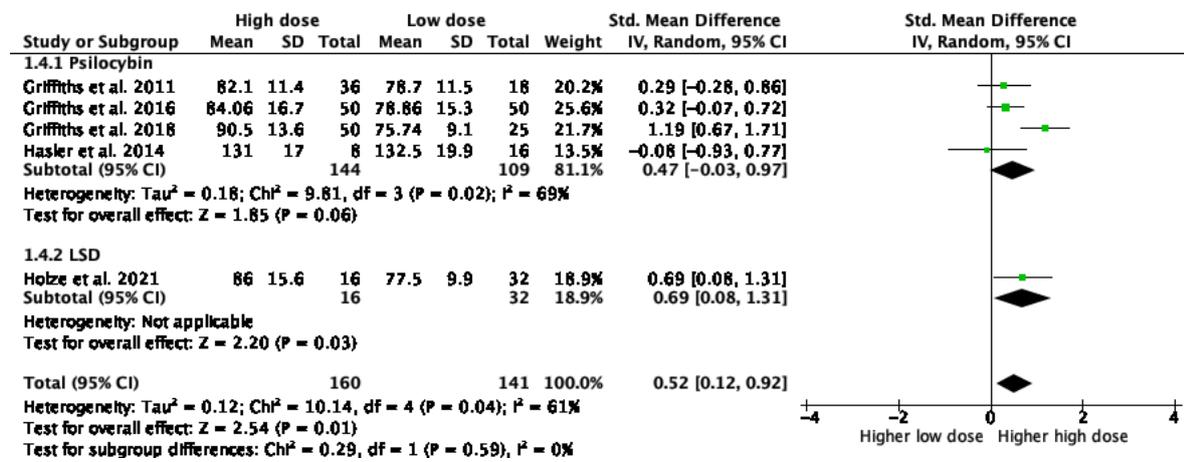


Figure S4. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de fréquence cardiaque entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe psychédélique à faible dose.

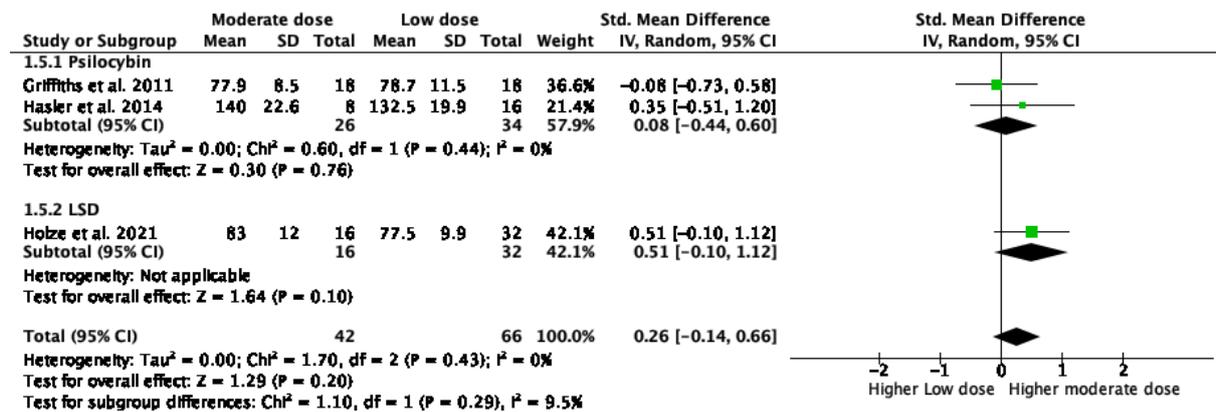


Figure S5. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de fréquence cardiaque entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe psychédélique à forte dose.

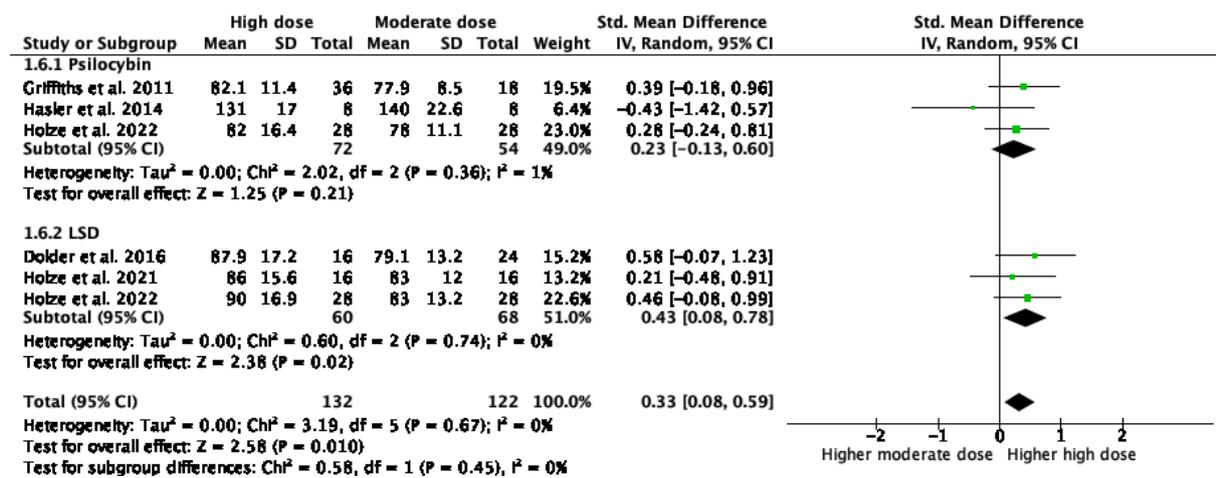


Figure S6. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

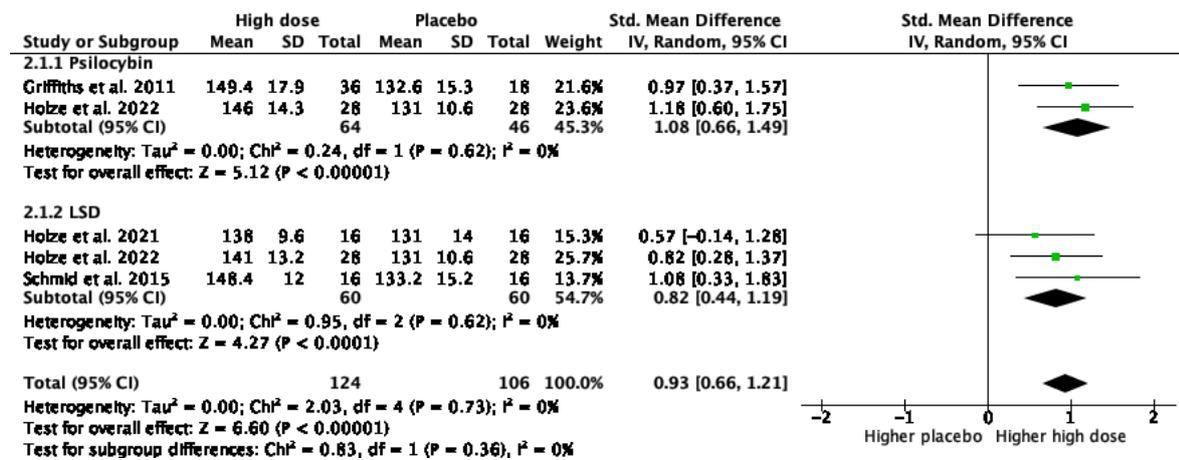


Figure S7. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

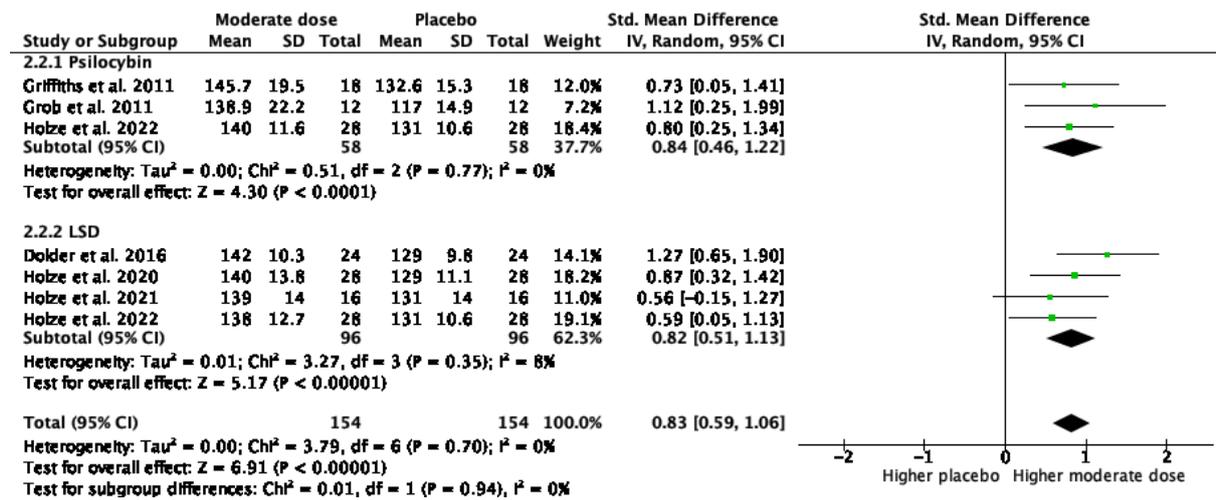


Figure S8. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

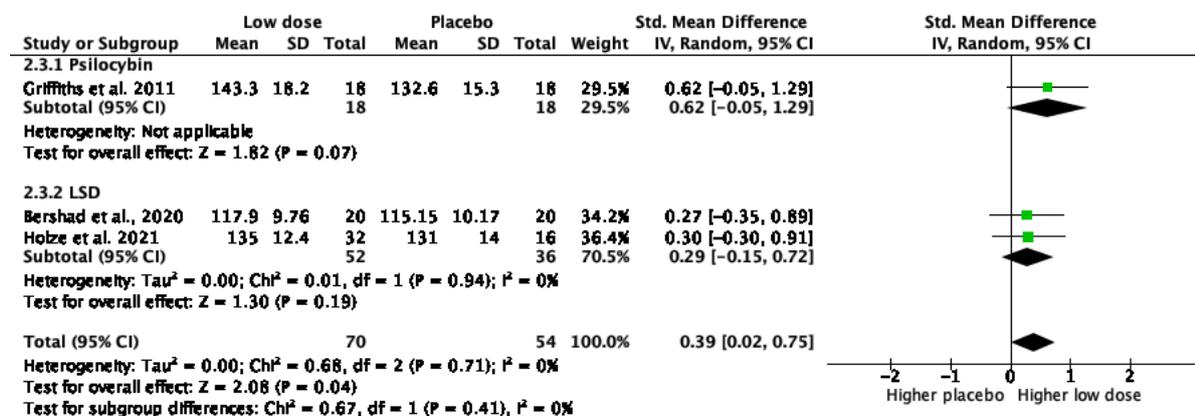


Figure S9. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

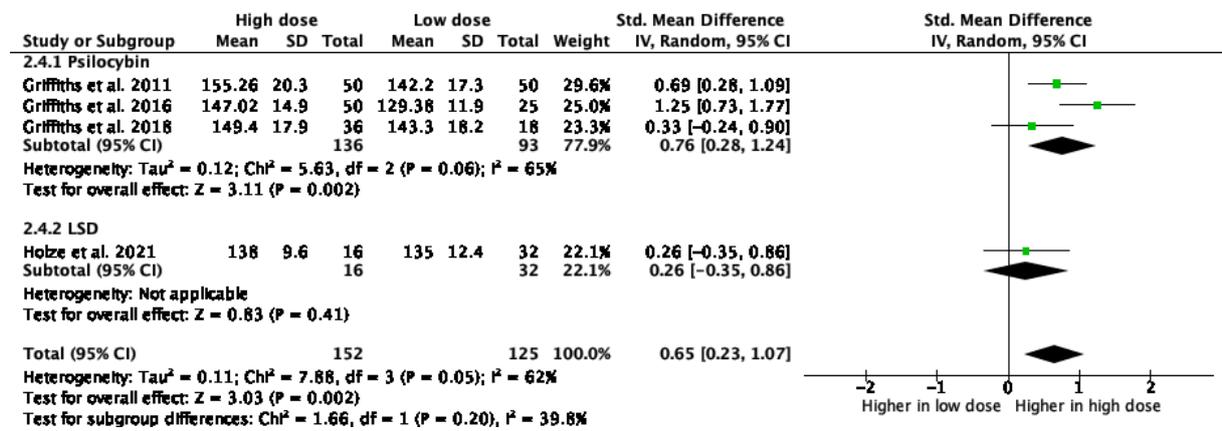


Figure S10. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe faible dose.

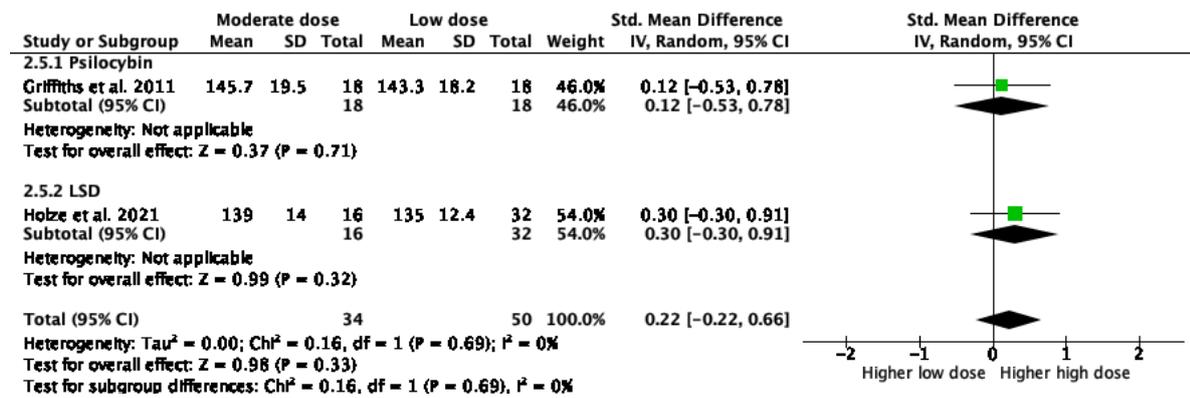


Figure S11. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe forte dose.

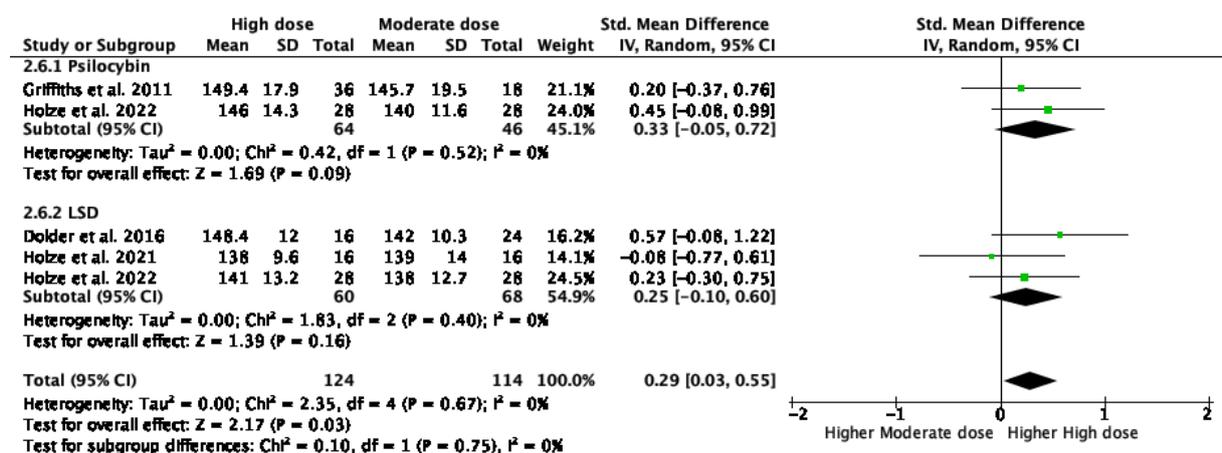


Figure S12. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle diastolique (PAD) entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

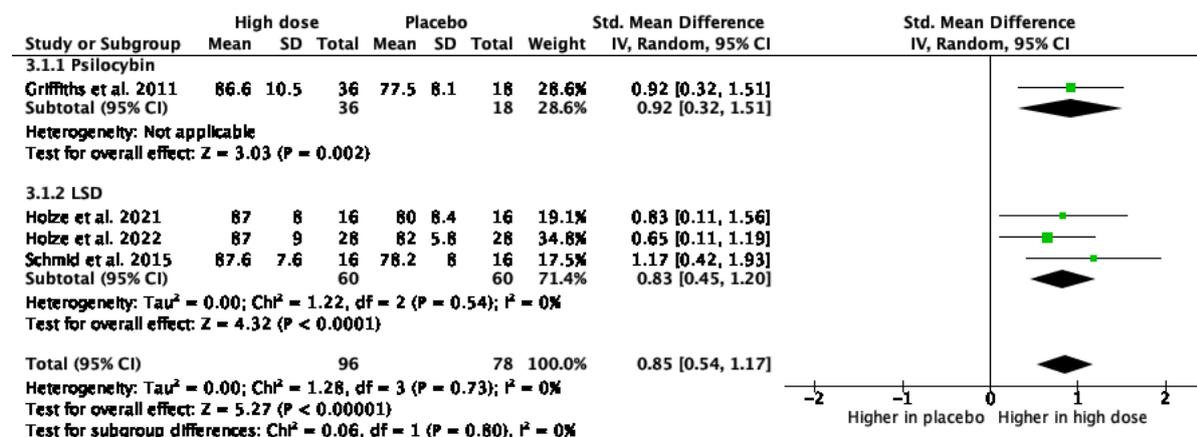


Figure S13. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle diastolique (PAD) entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

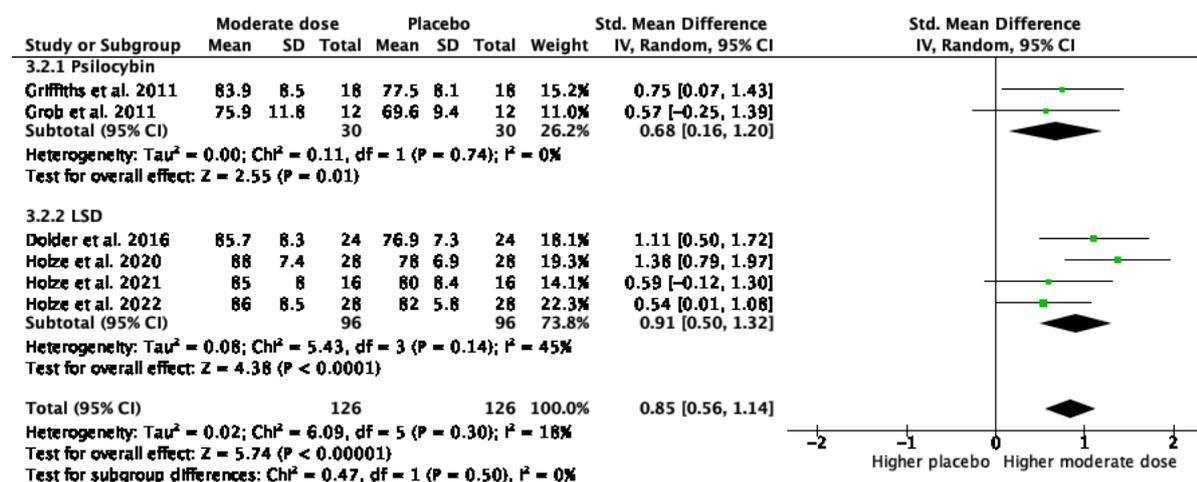


Figure S14. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle diastolique (PAD) entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

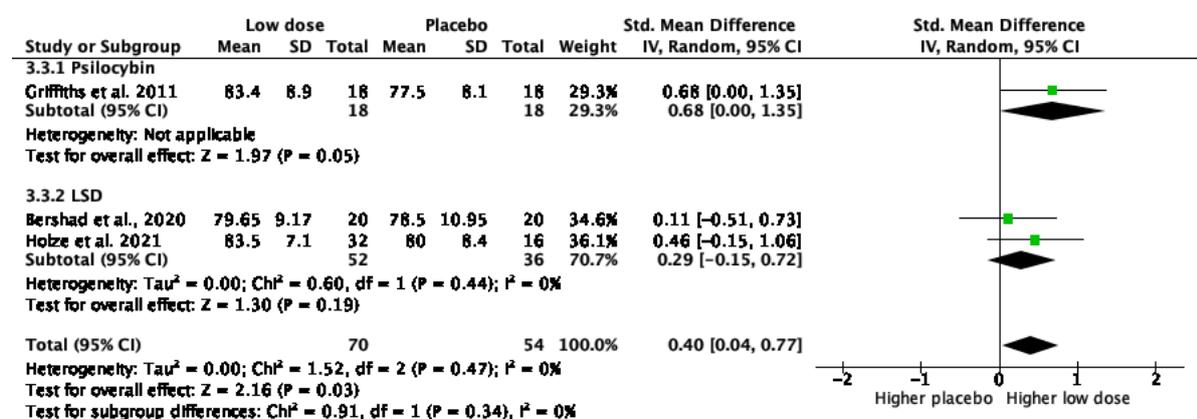


Figure S15. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle diastolique (PAD) entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

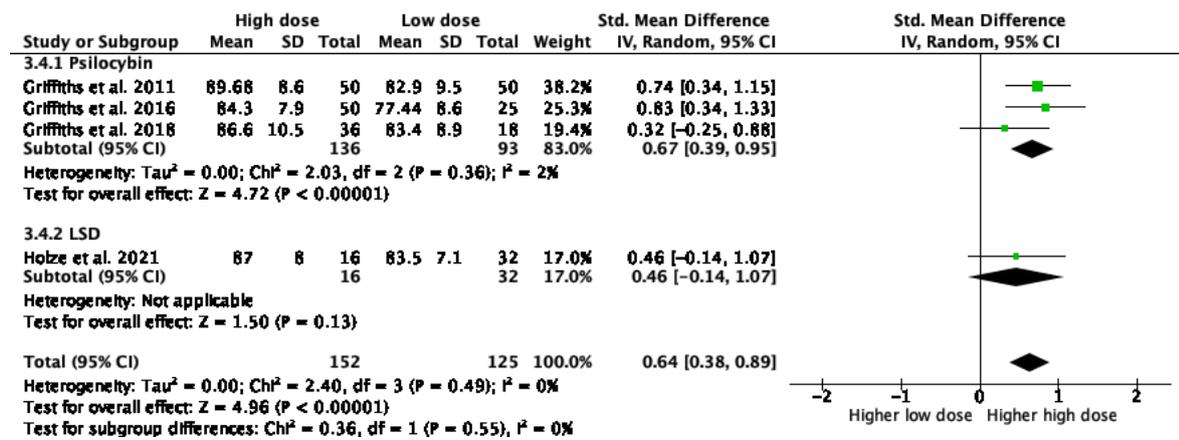


Figure S16. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle diastolique (PAD) entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

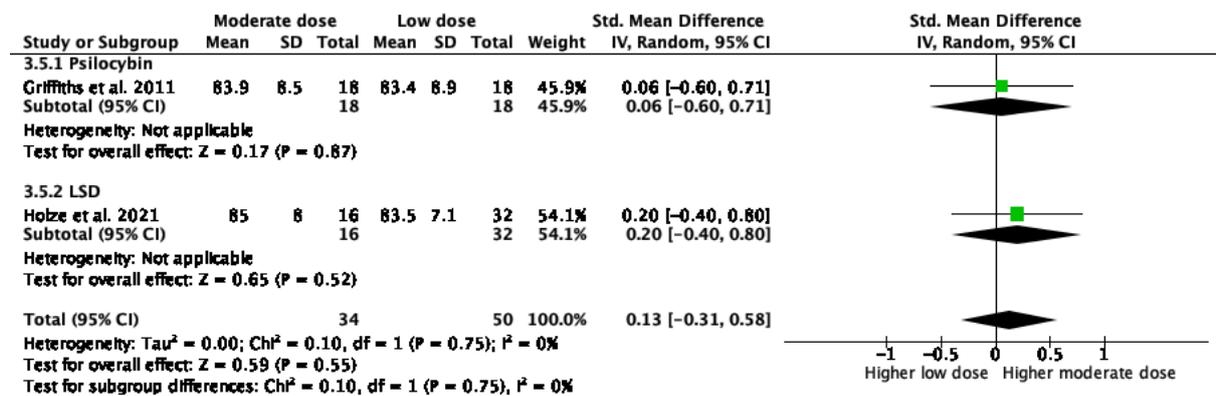


Figure S17. Forest Plot des différences de moyennes standardisées de pression artérielle diastolique (PAD) entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

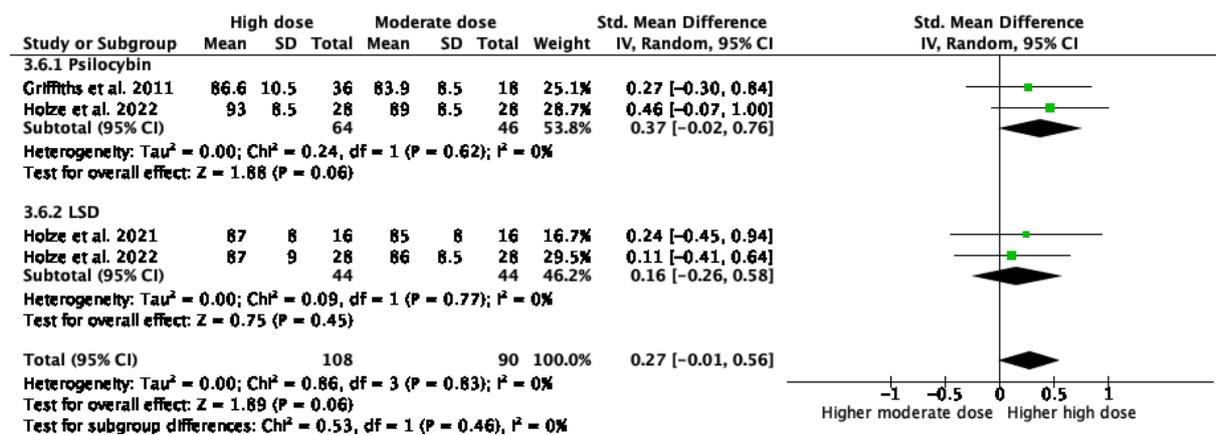


Figure S18. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

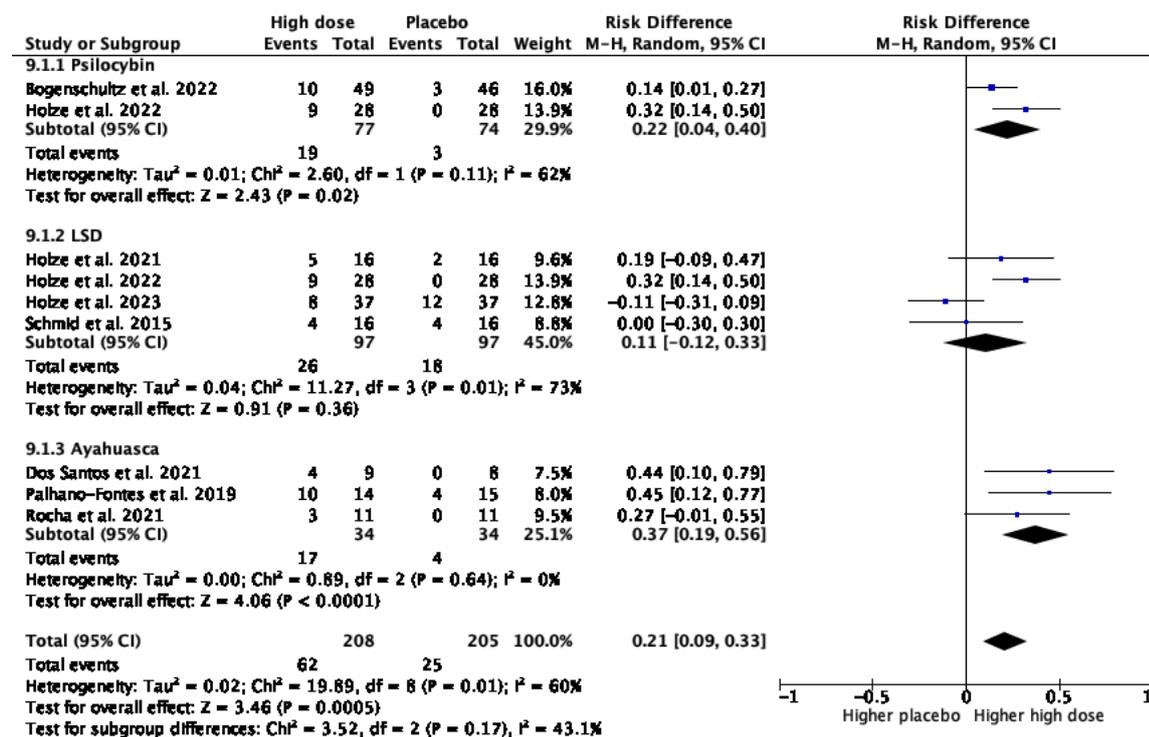


Figure S19. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

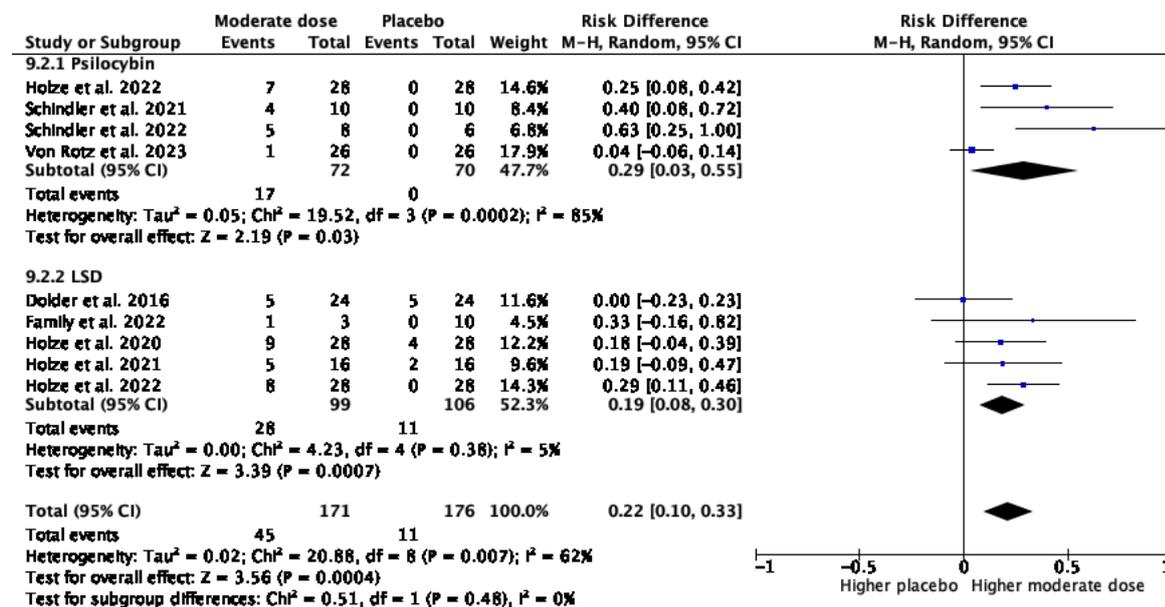


Figure S20. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

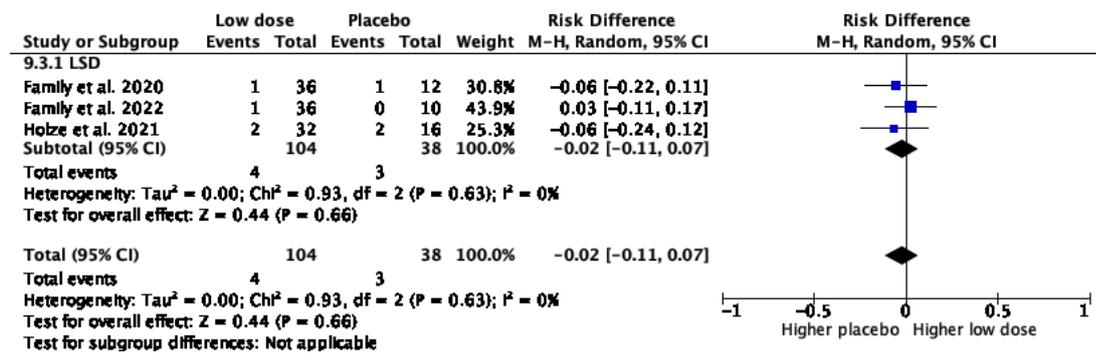


Figure S21. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

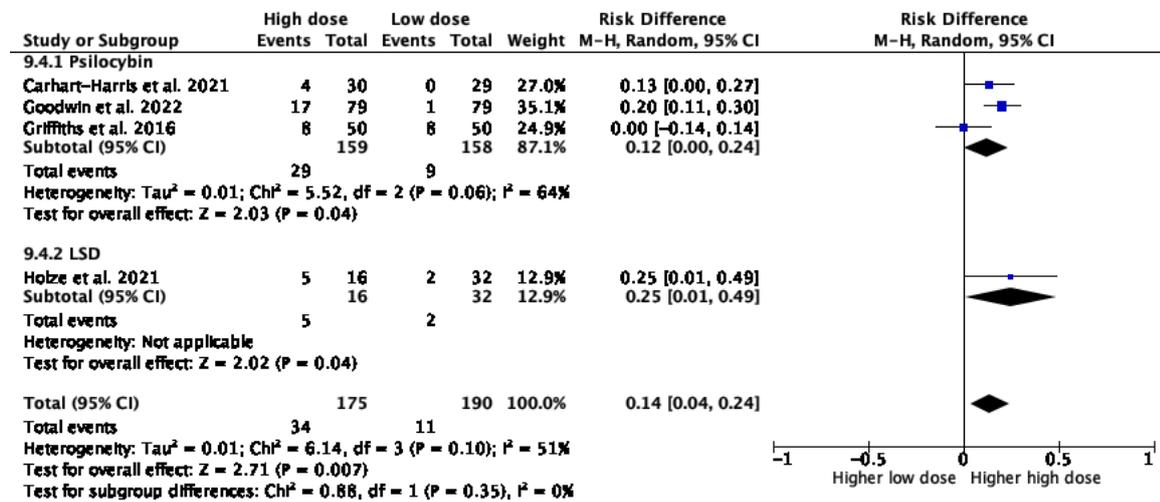


Figure S22. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

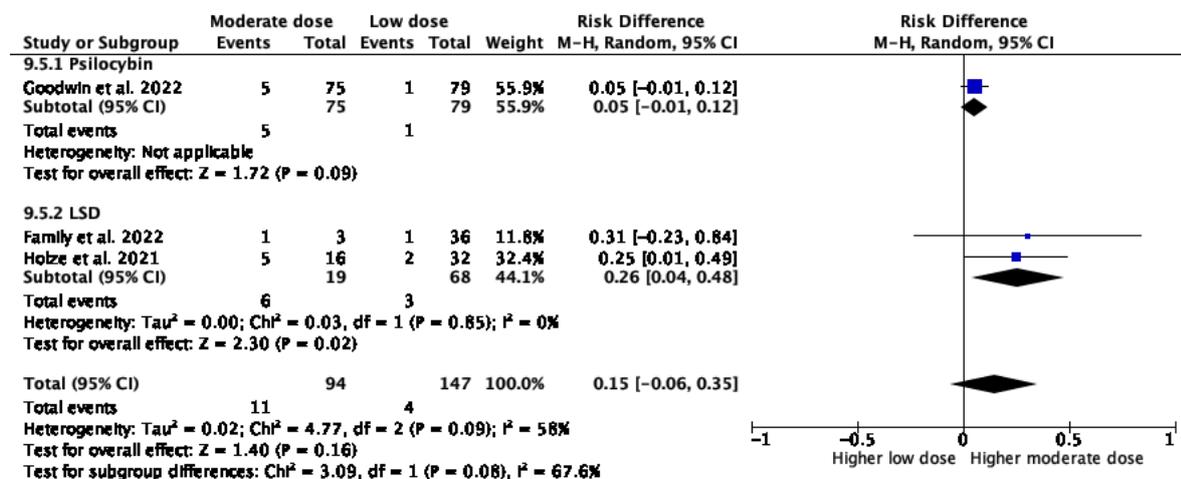


Figure S23. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

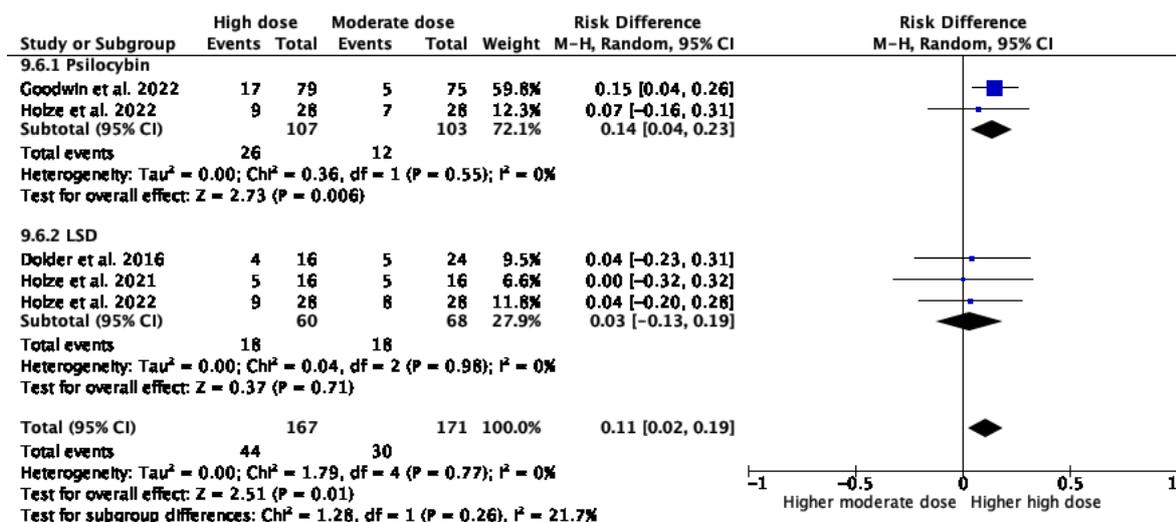


Figure S24. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

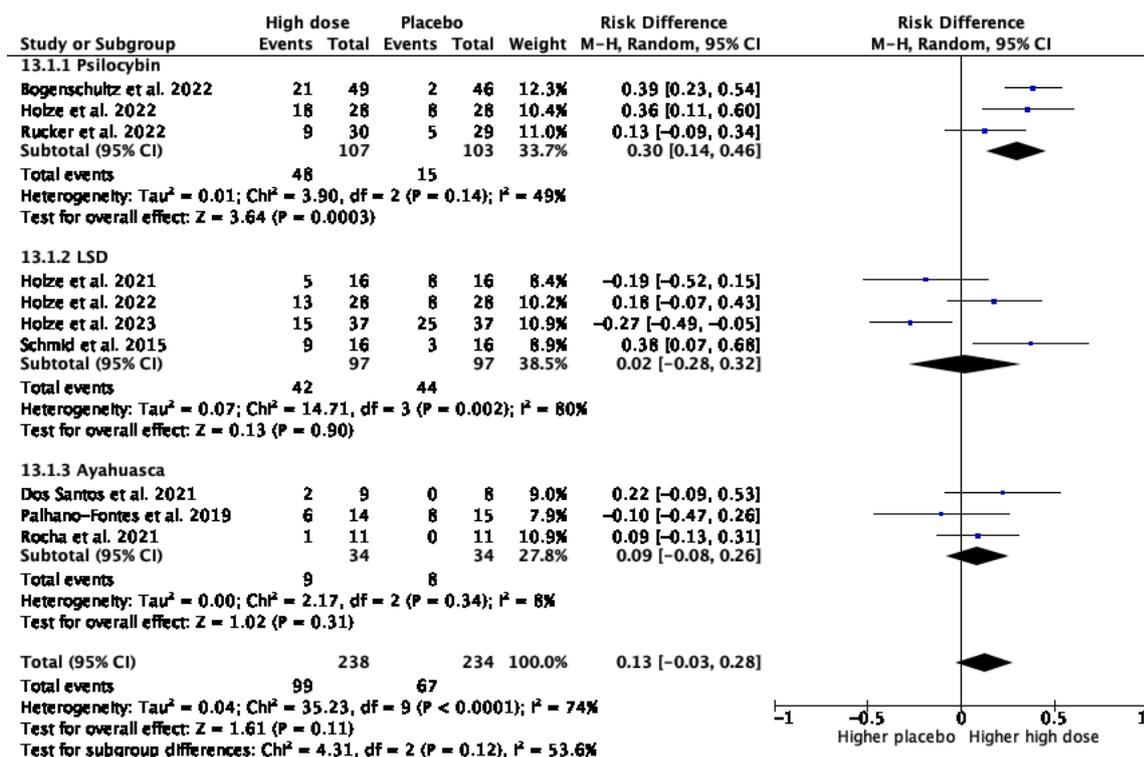


Figure S25. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

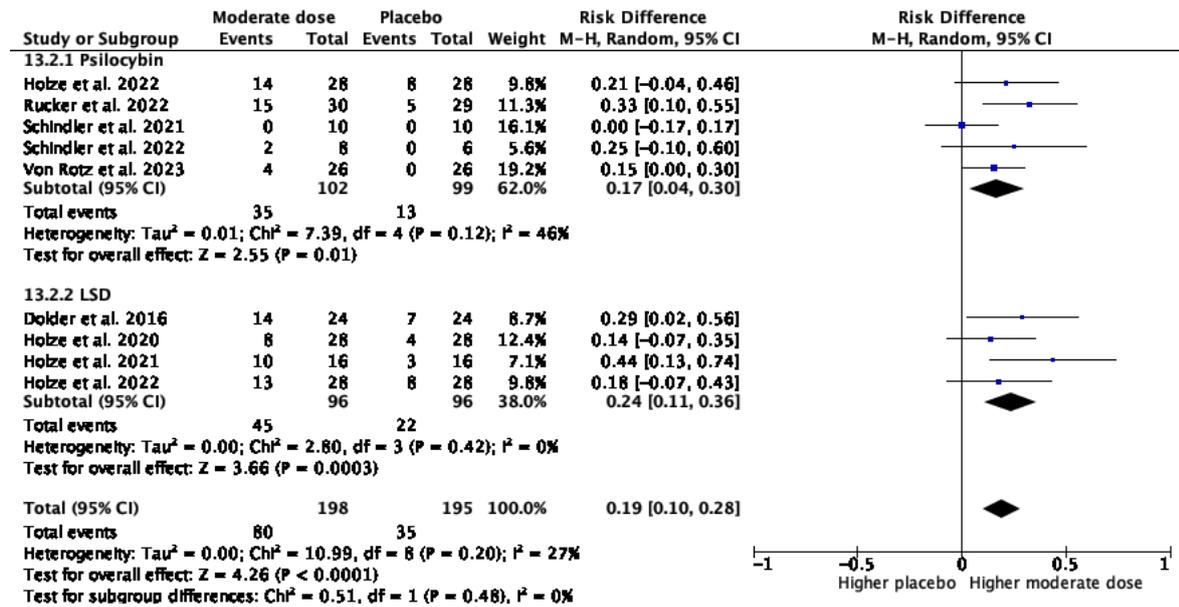


Figure S26. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

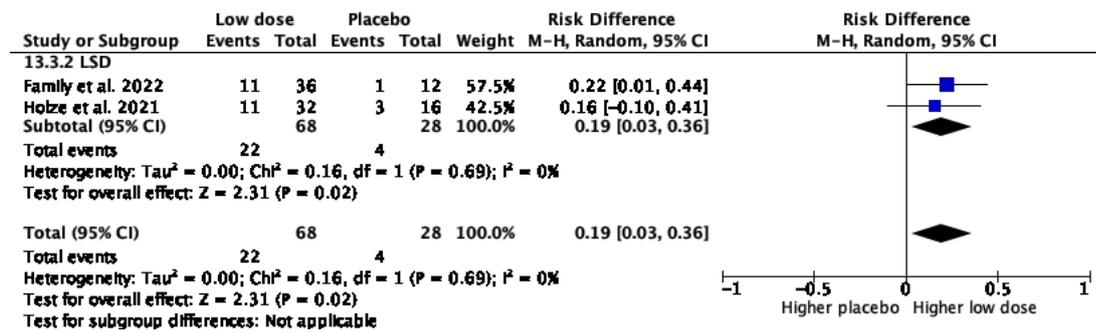


Figure S27. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

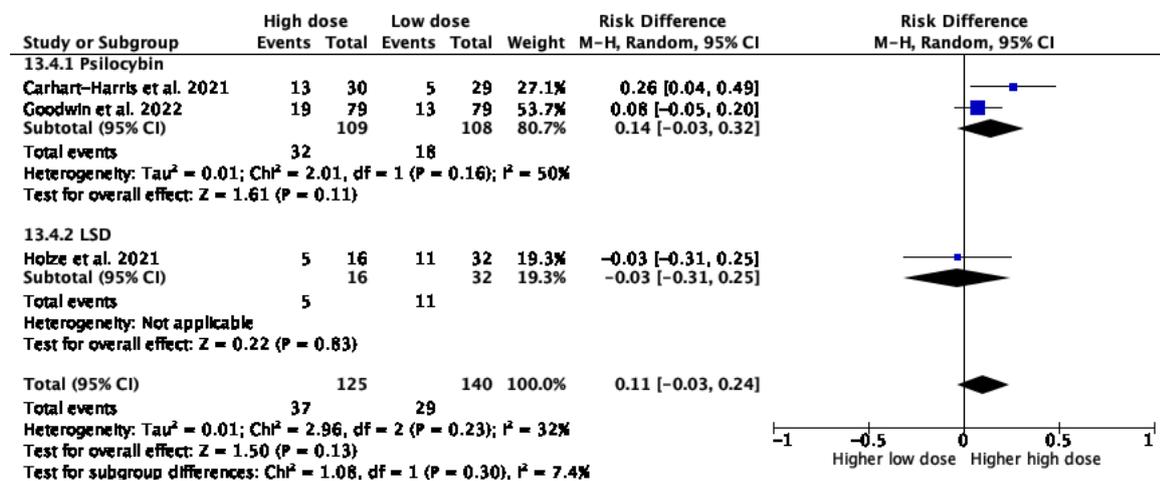


Figure S28. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

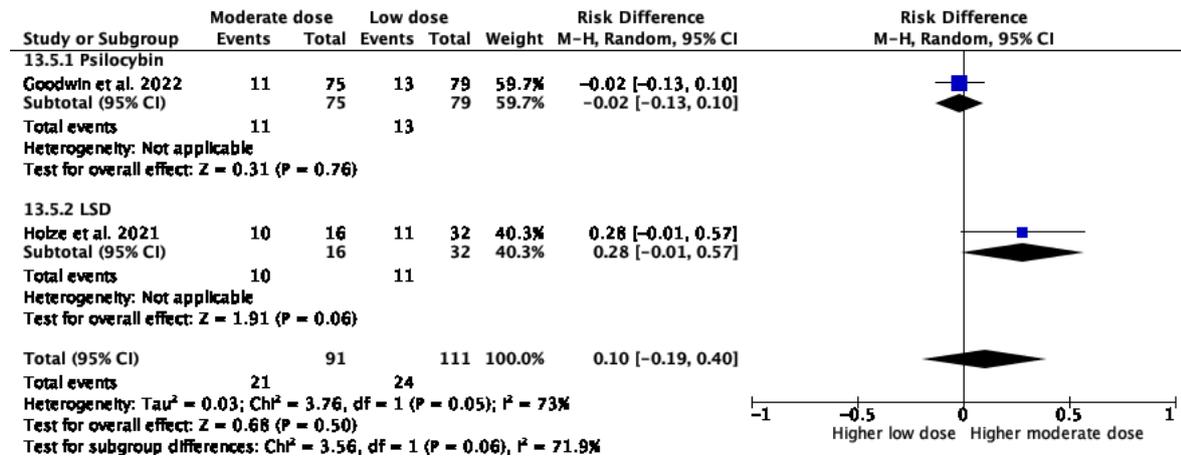


Figure S29. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

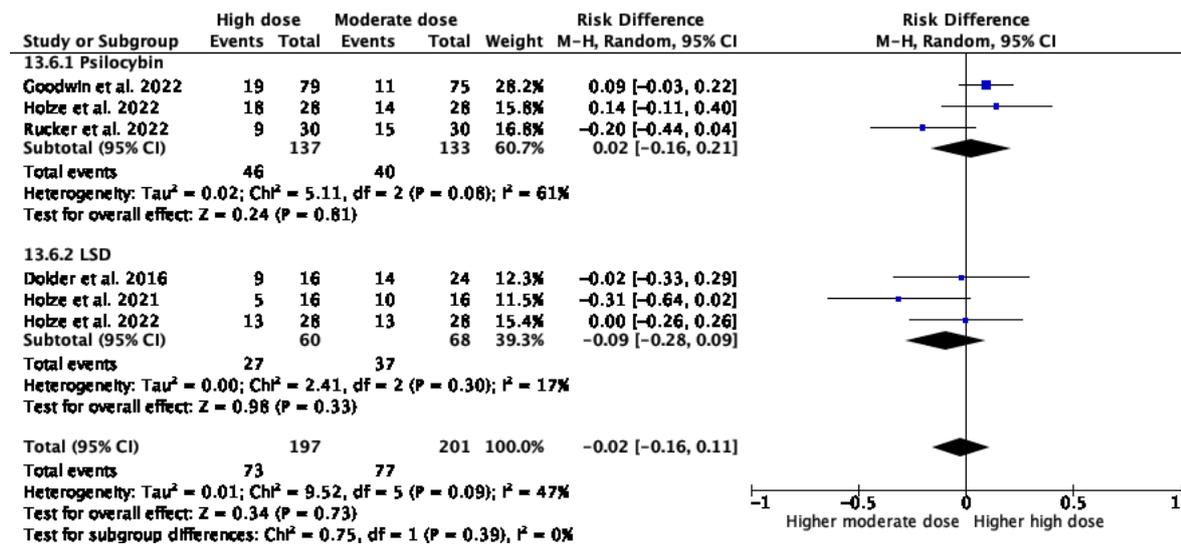


Figure S30. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

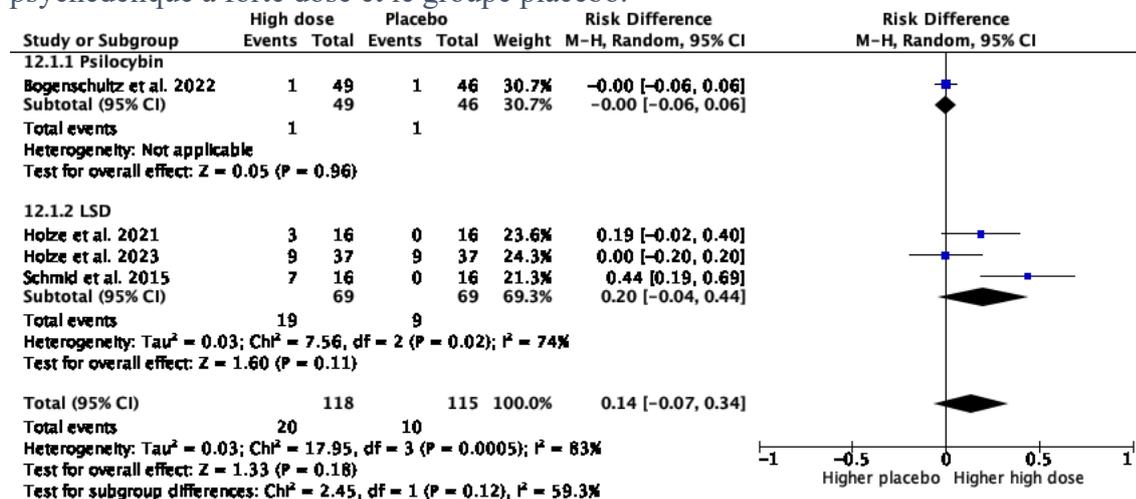


Figure S31. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

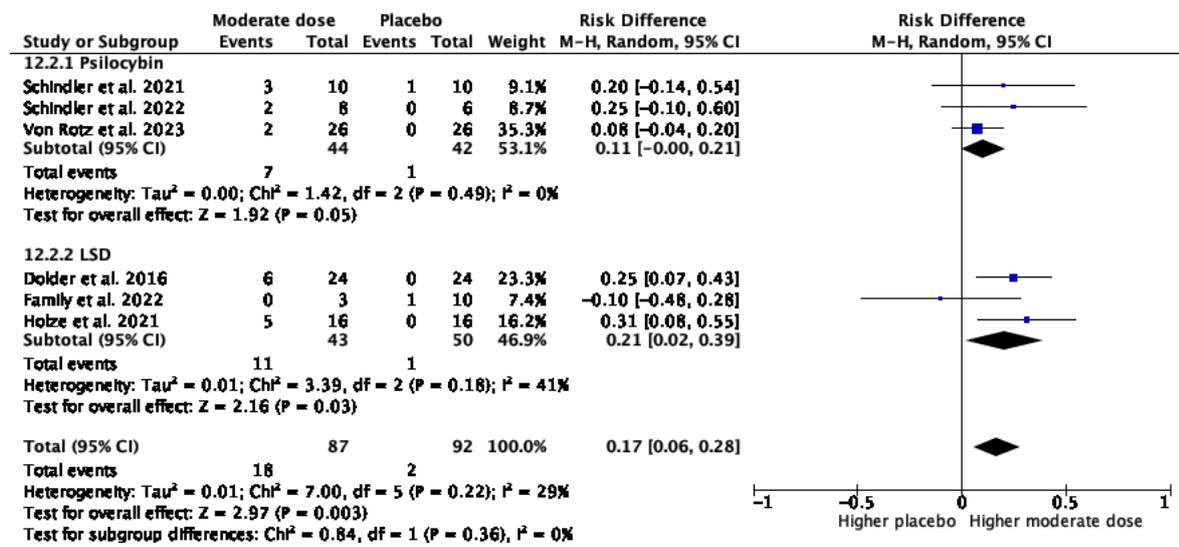


Figure S32. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

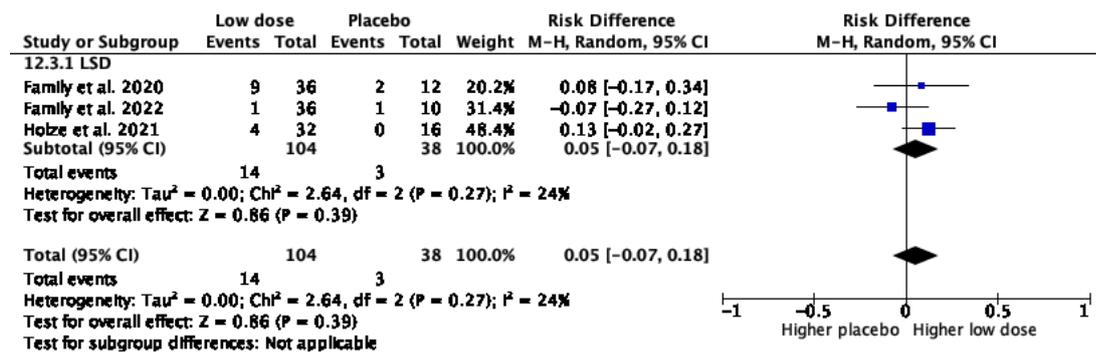


Figure S33. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

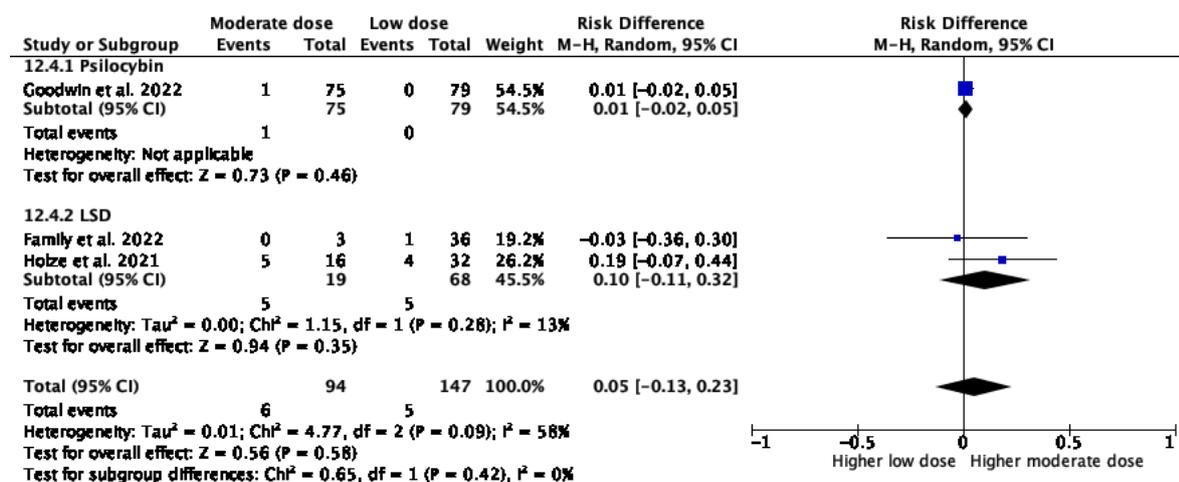


Figure S34. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

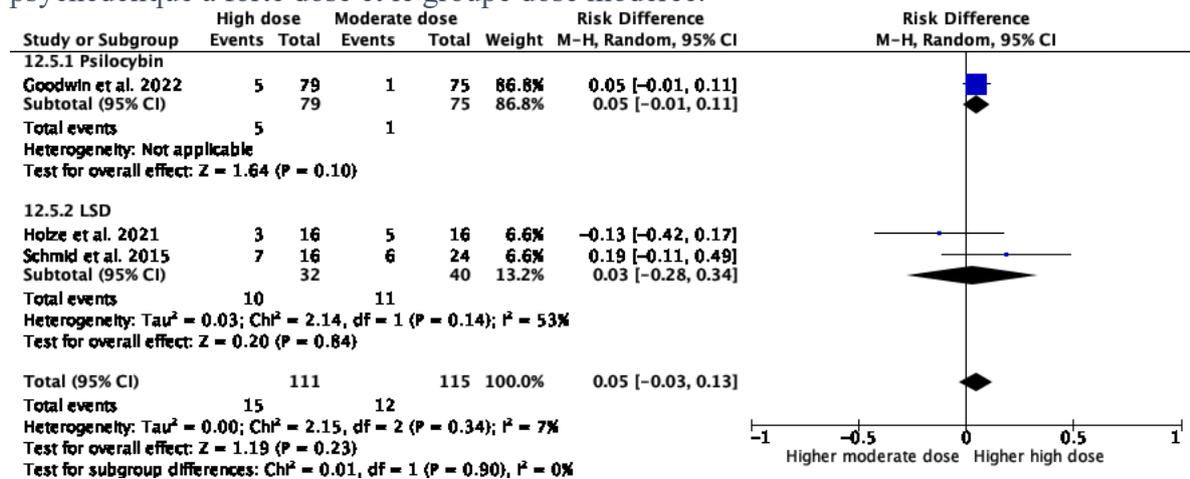


Figure S35. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

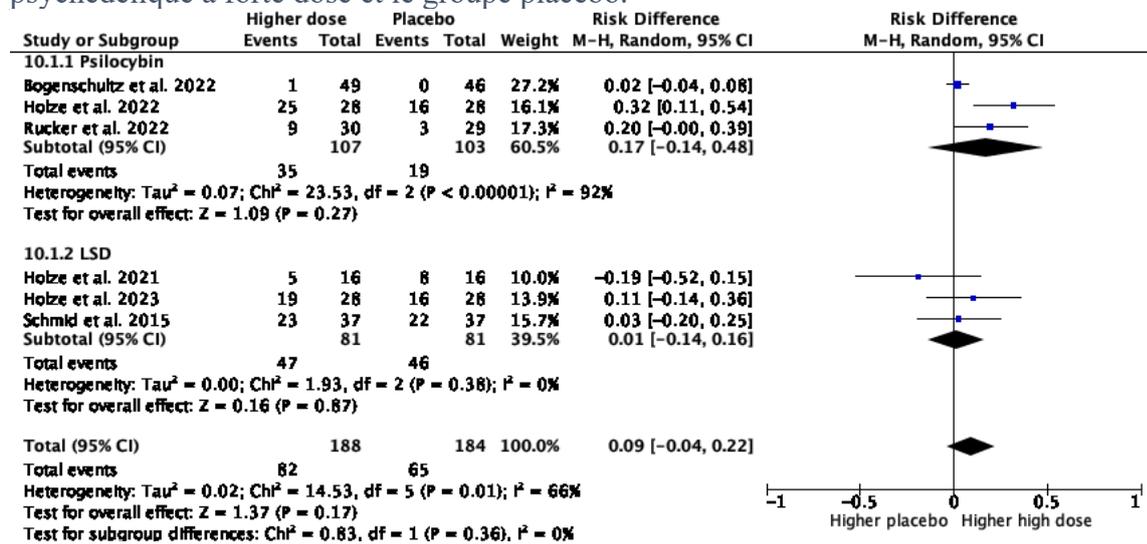


Figure S36. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

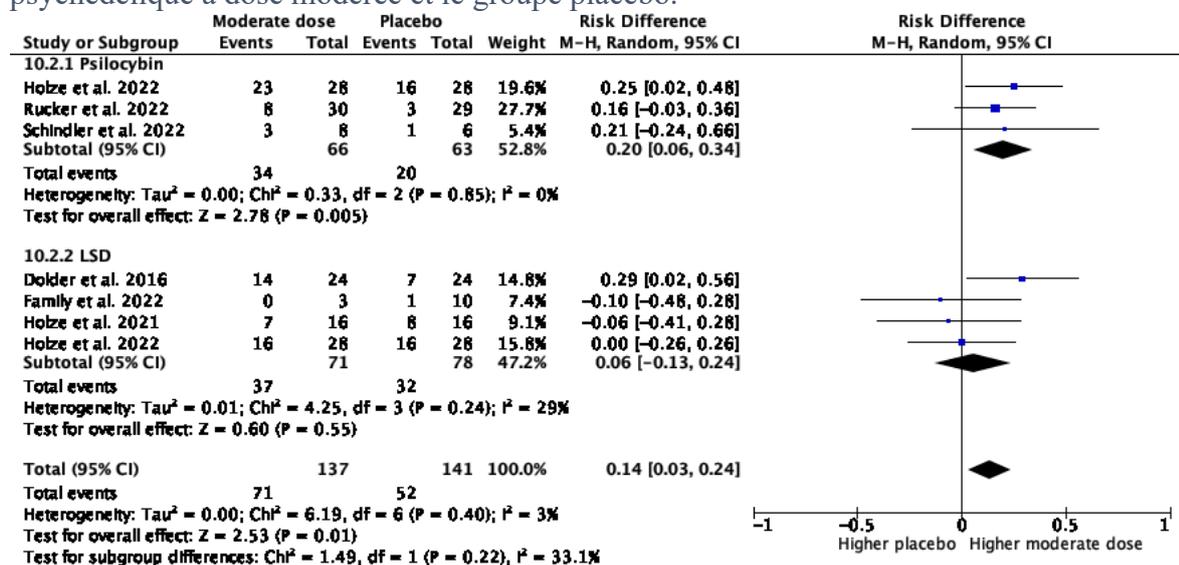


Figure S37. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

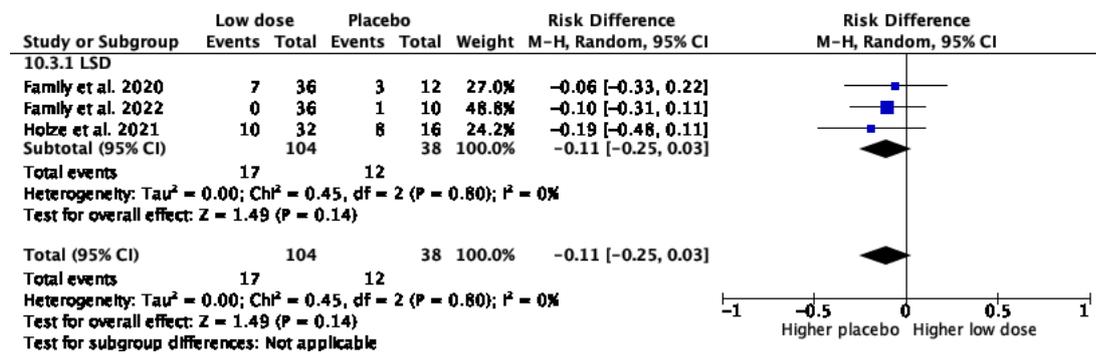


Figure S38. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

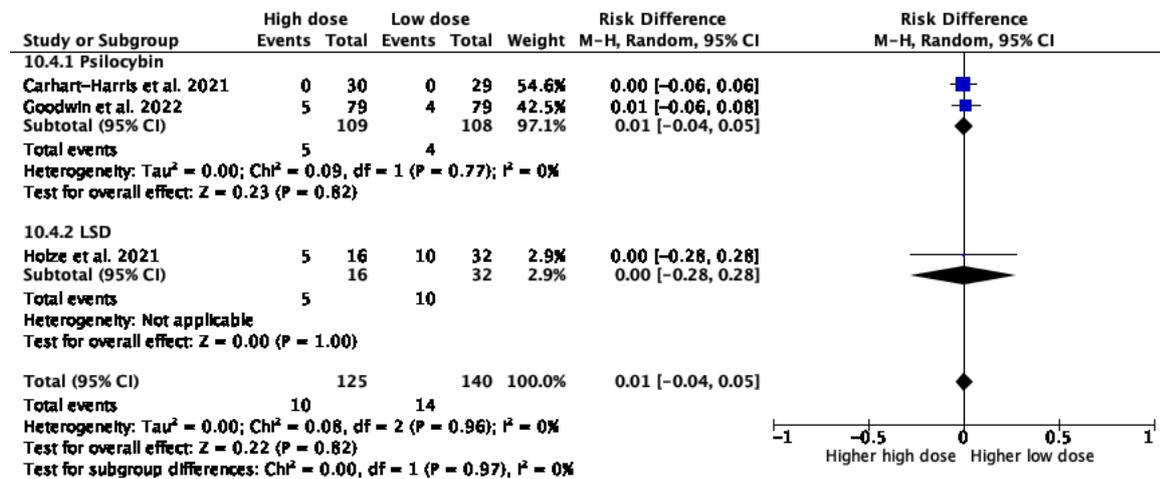


Figure S39. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

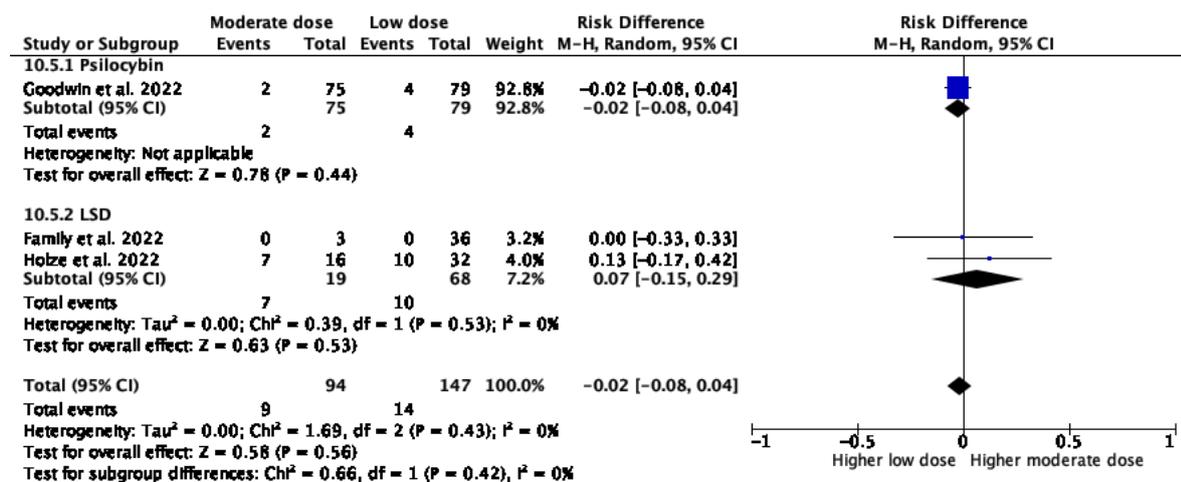


Figure S40. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

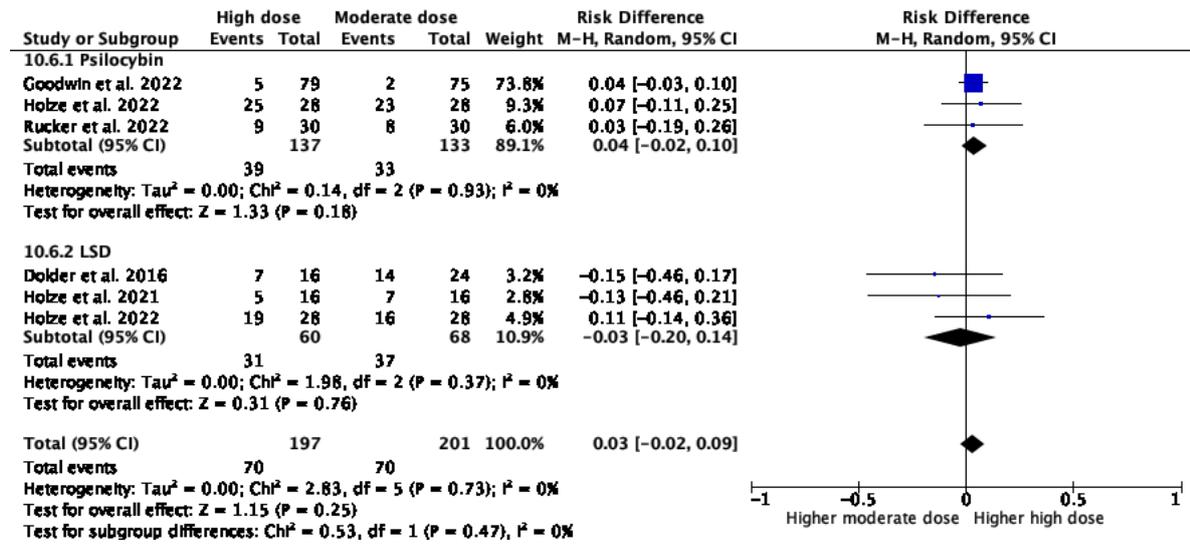


Figure S41. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

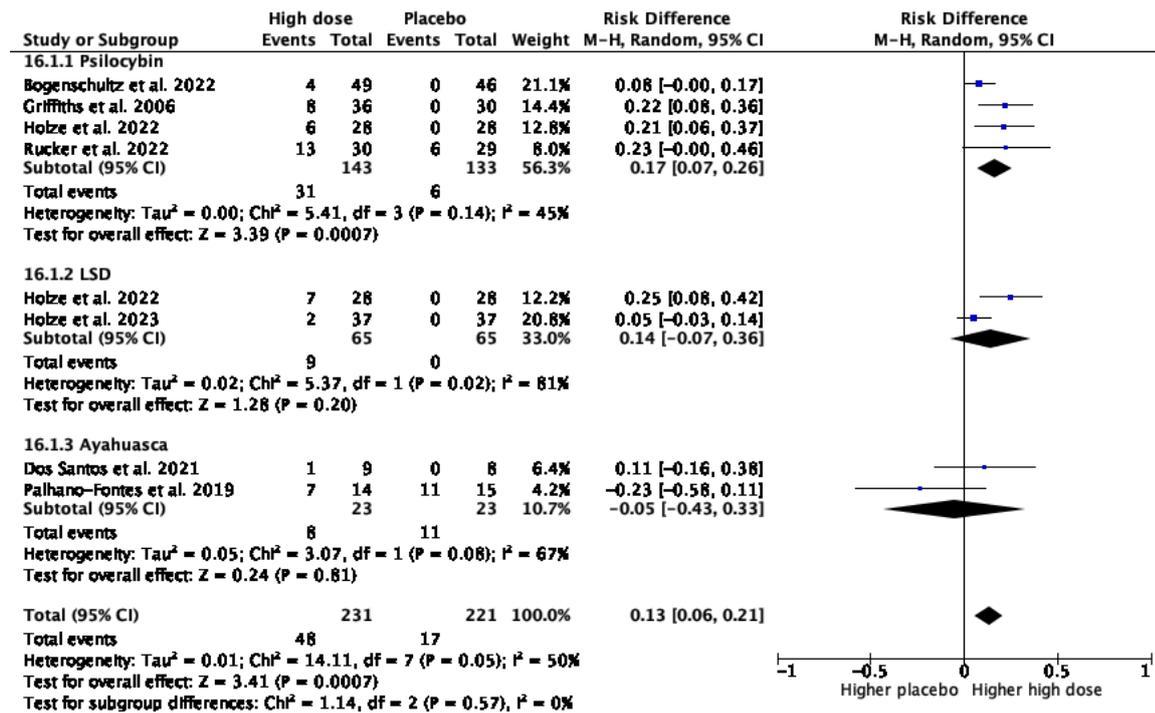


Figure S42. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

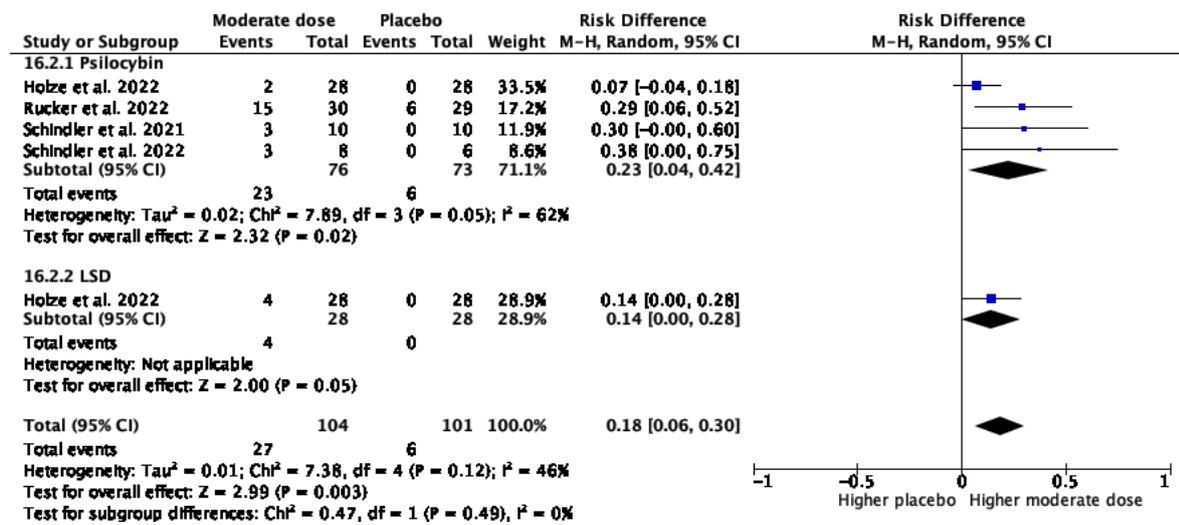


Figure S43. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

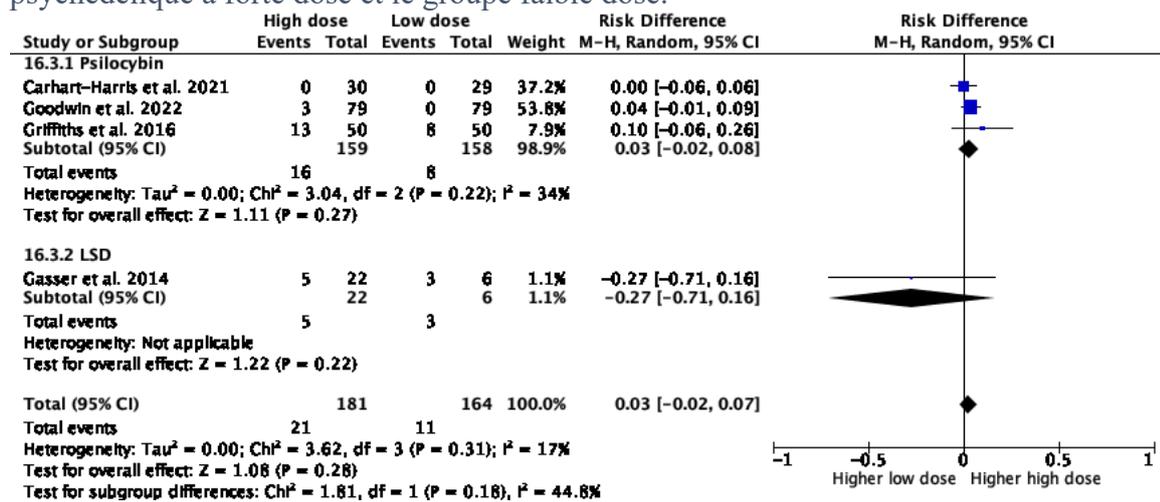


Figure S44. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

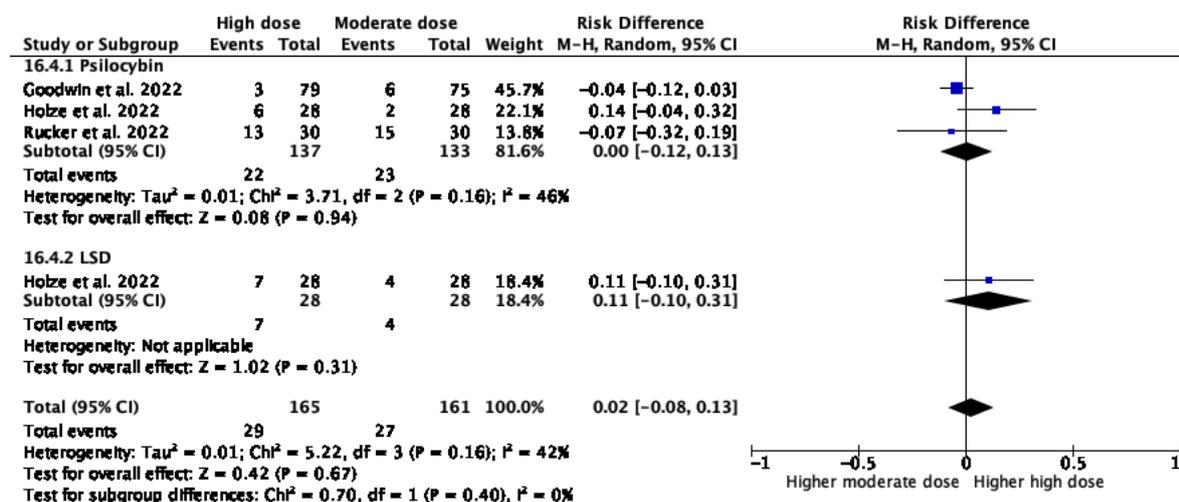


Figure S45. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

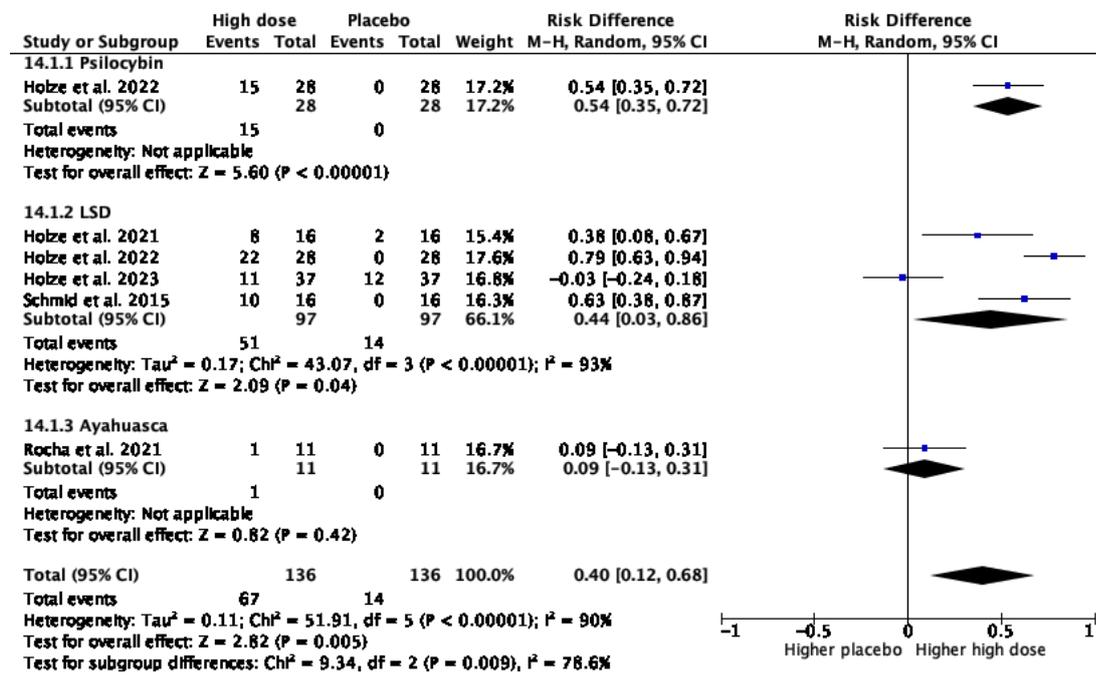


Figure S46. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

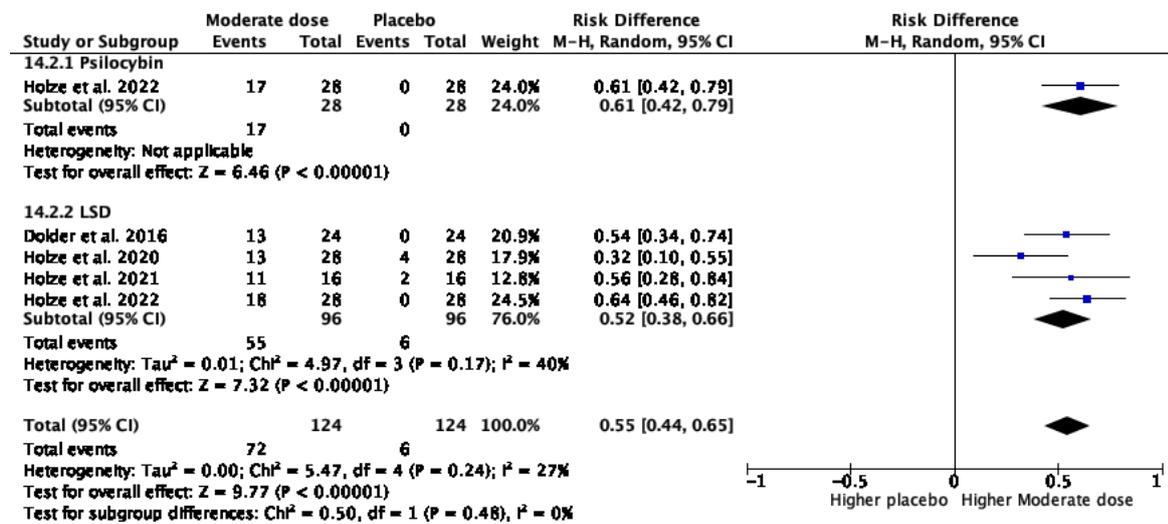


Figure S47. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

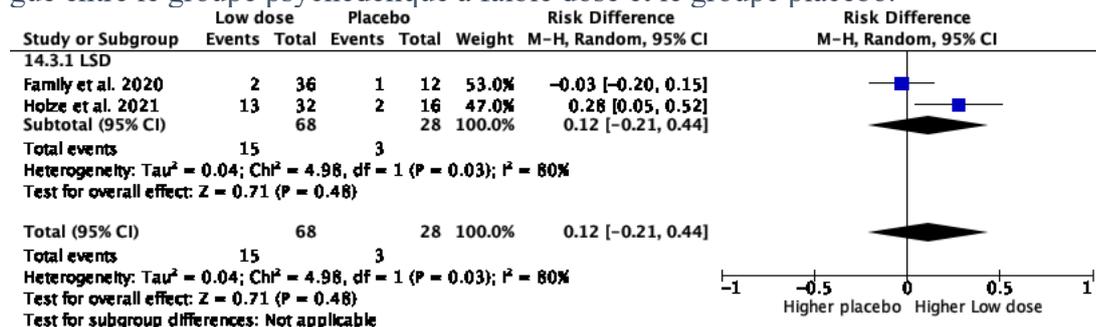


Figure S48. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

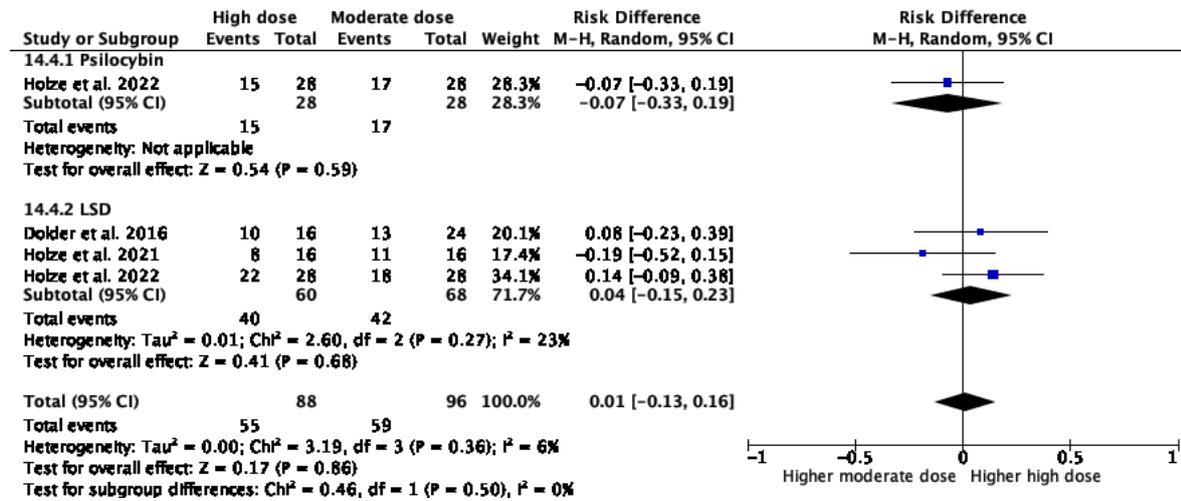


Figure S49. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

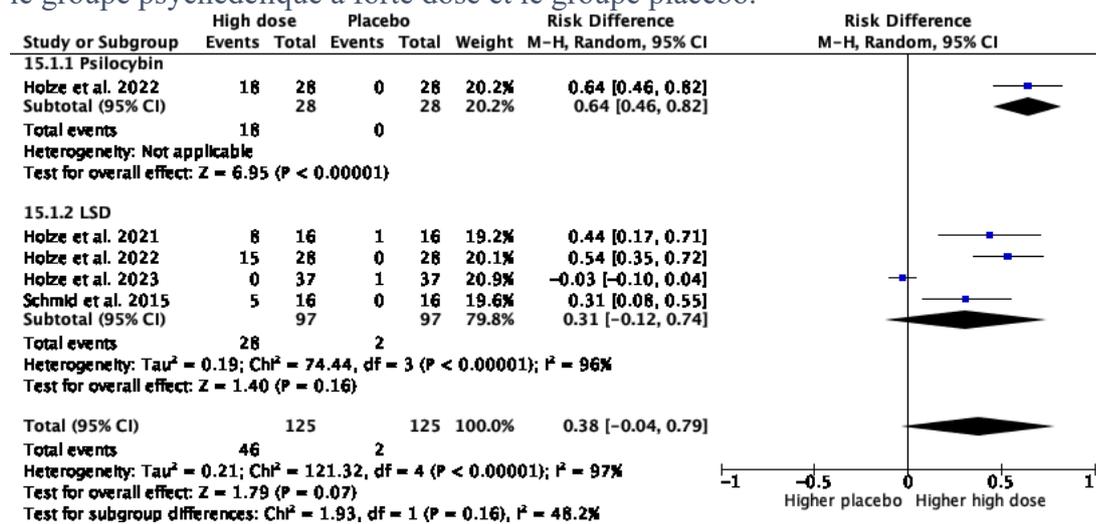


Figure S50. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

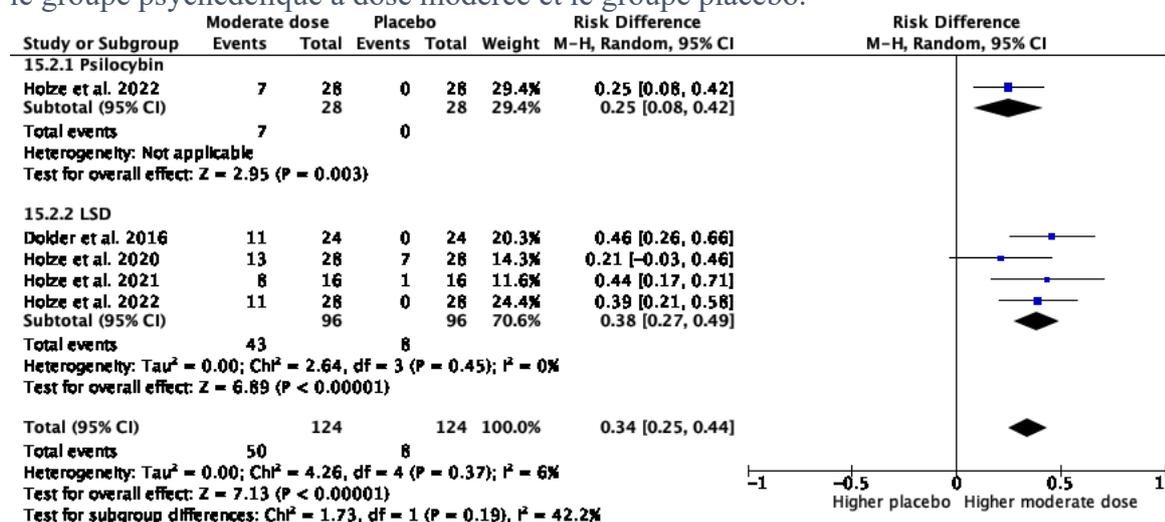


Figure S51. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

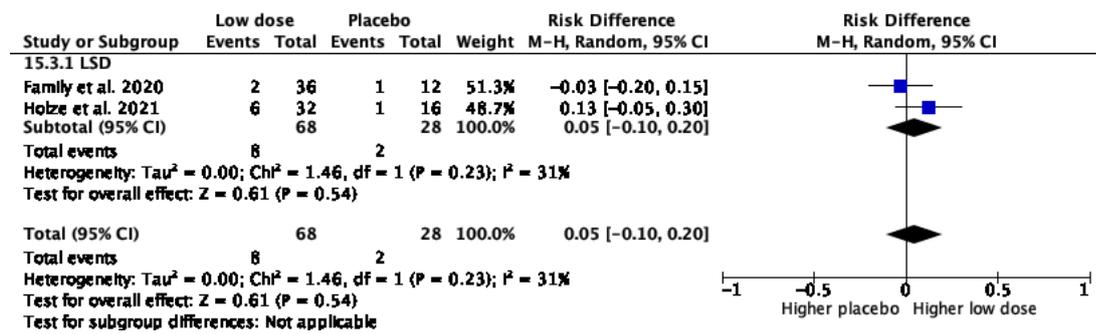


Figure S52. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase aiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

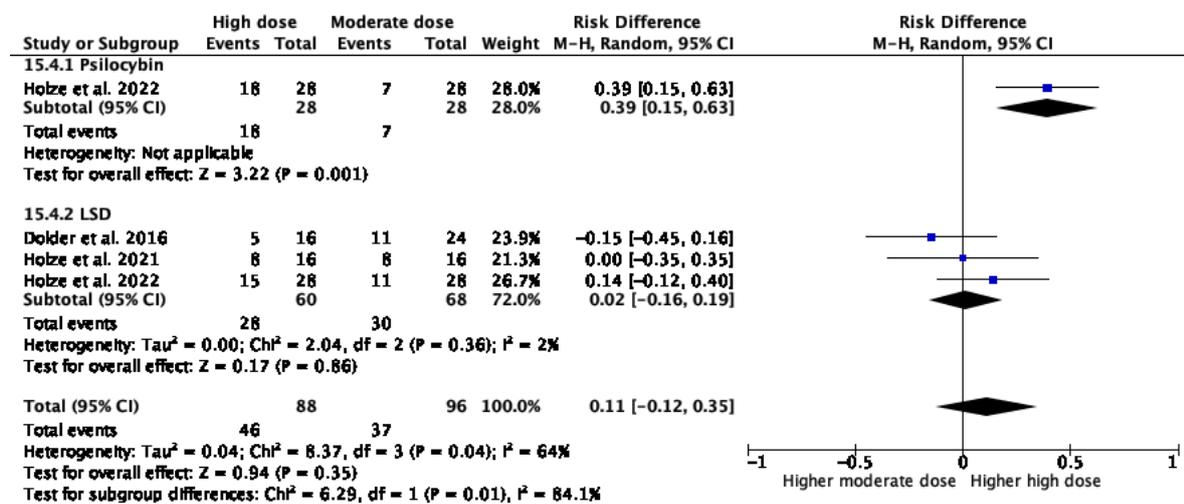


Figure S53. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

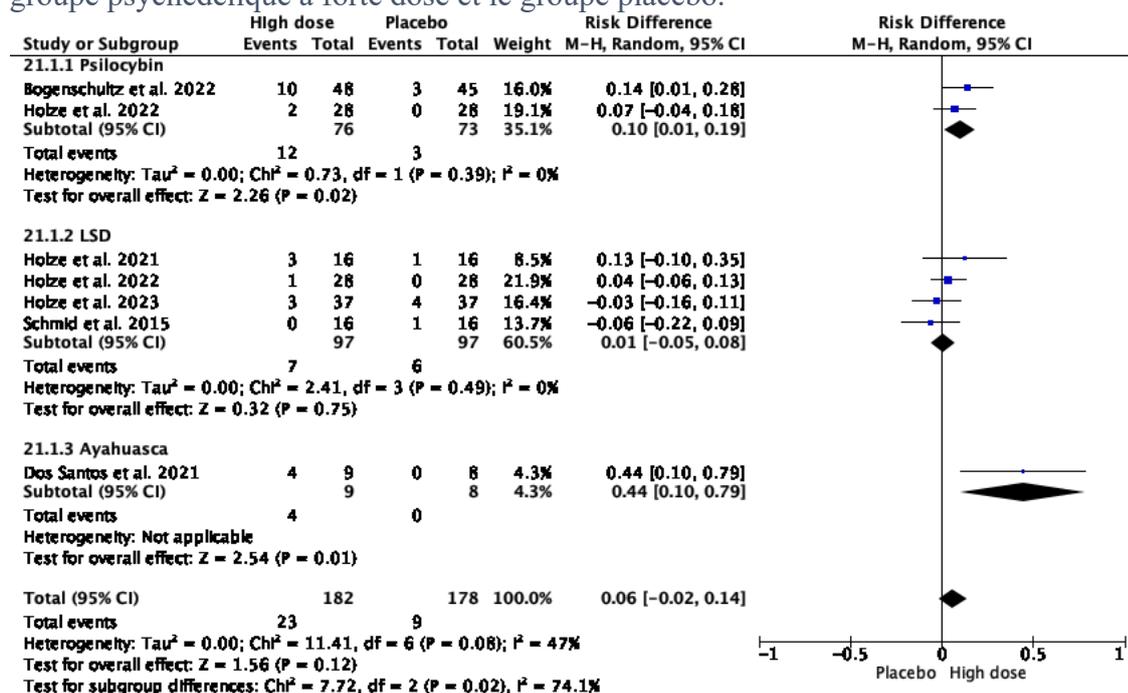


Figure S54. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

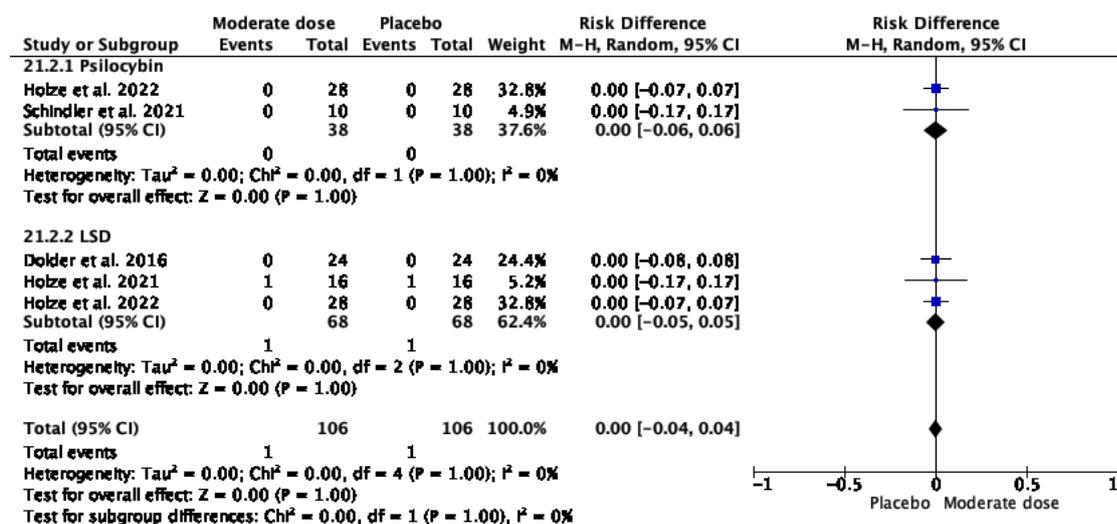


Figure S55. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

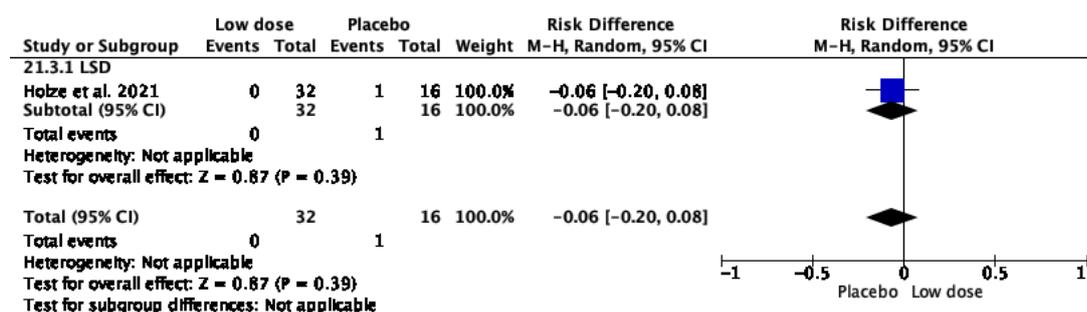


Figure S56. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

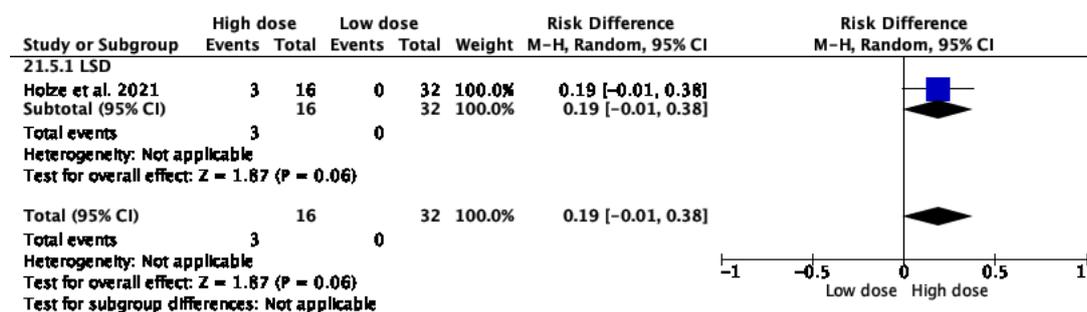


Figure S57. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

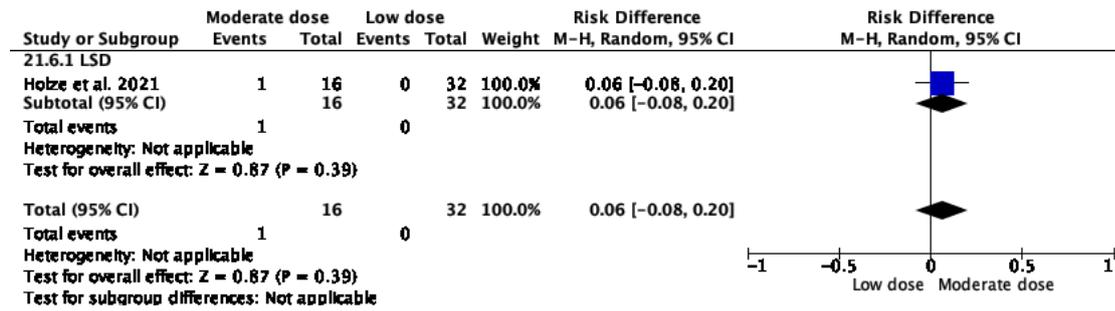


Figure S58. Forest Plot des différences de risque de nausée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

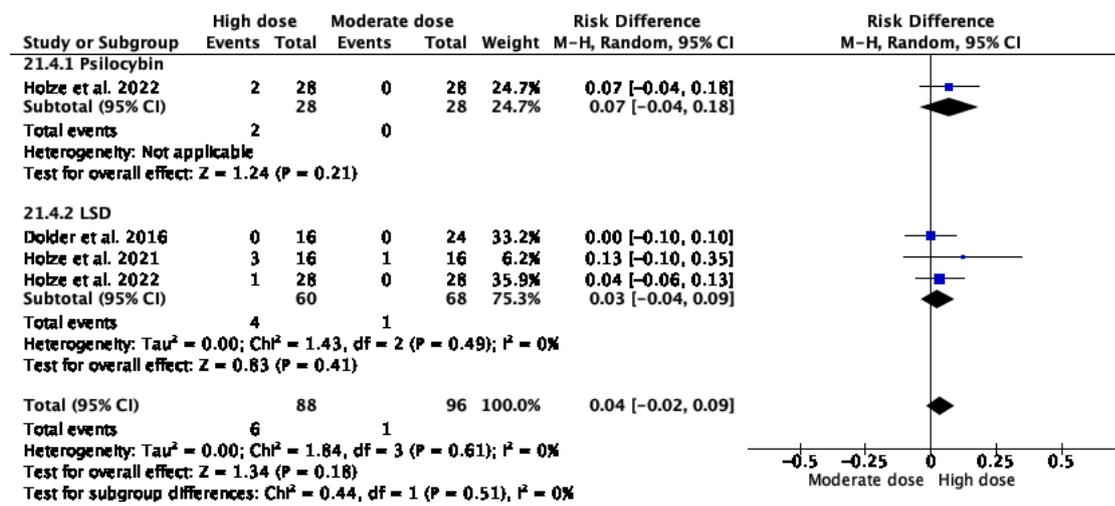


Figure S59. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

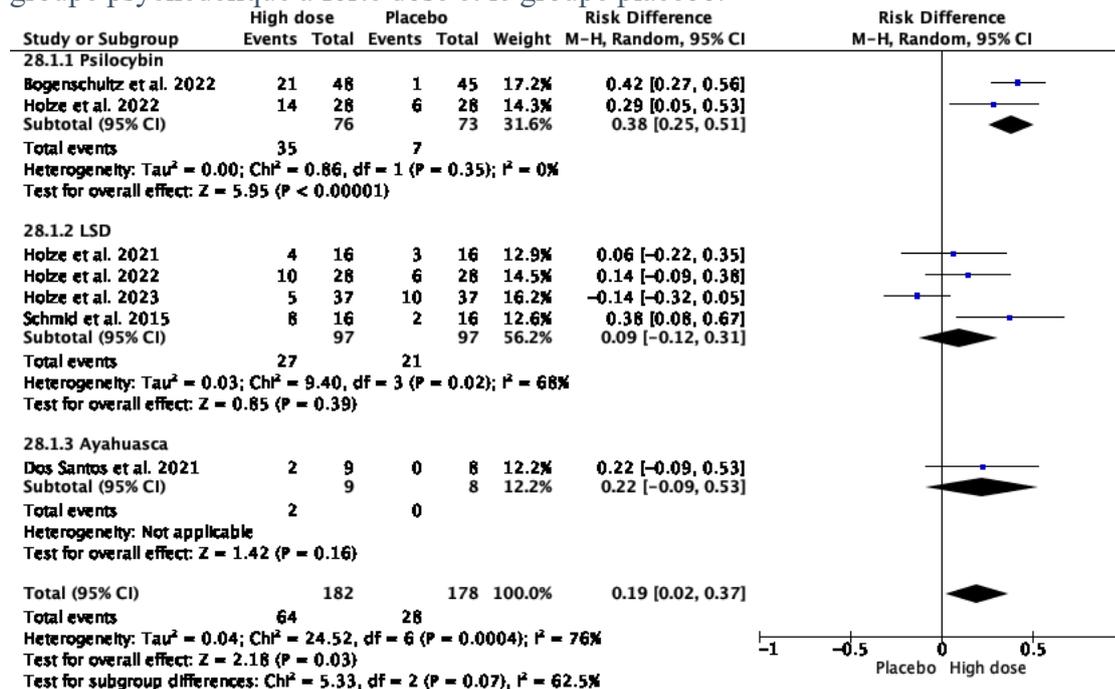


Figure S60. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

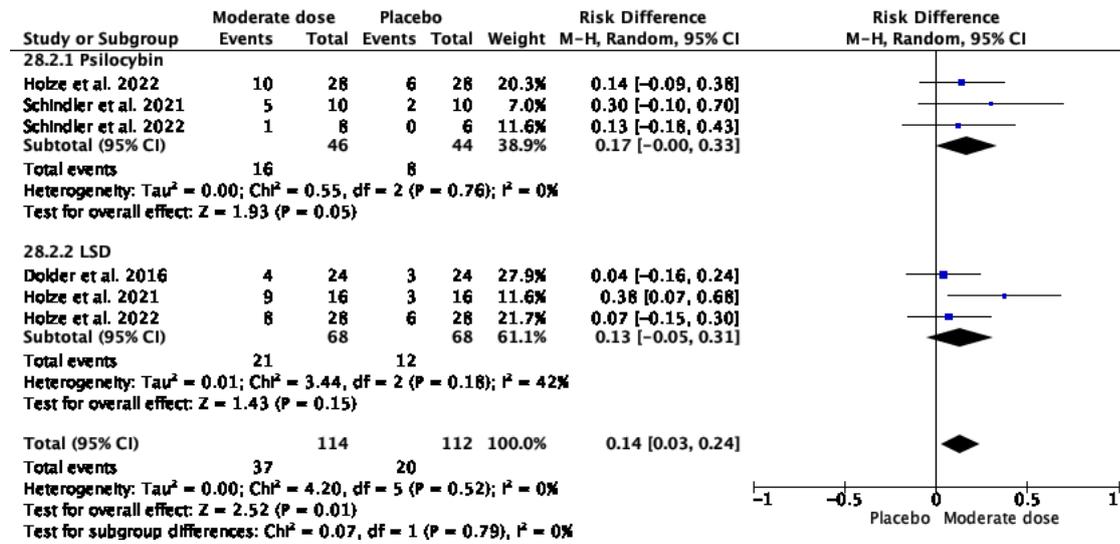


Figure S61. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

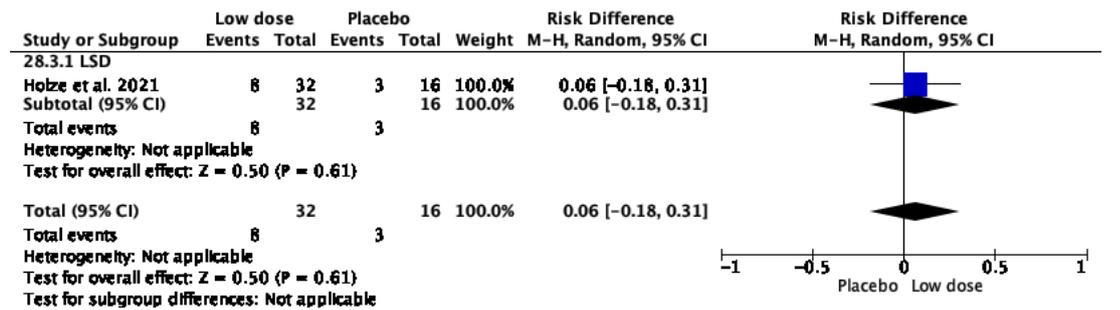


Figure S62. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

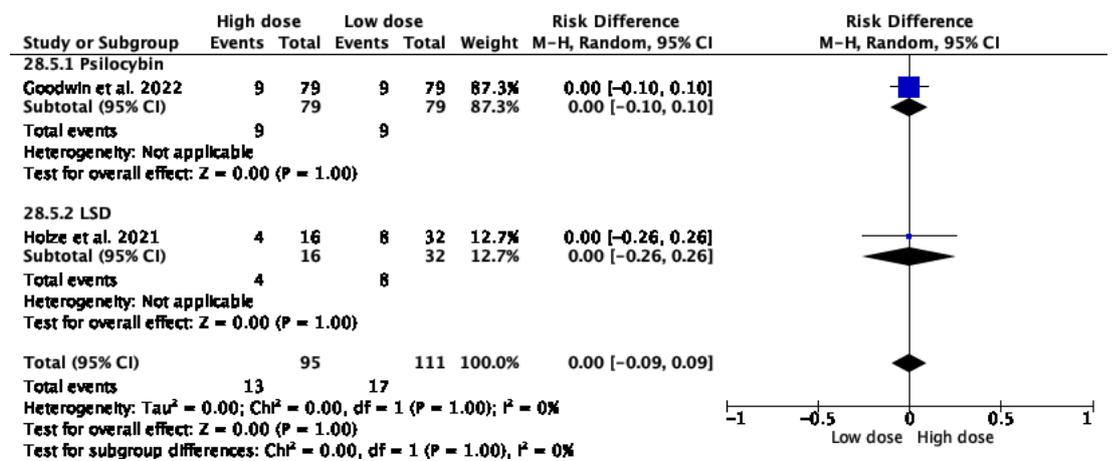


Figure S63. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

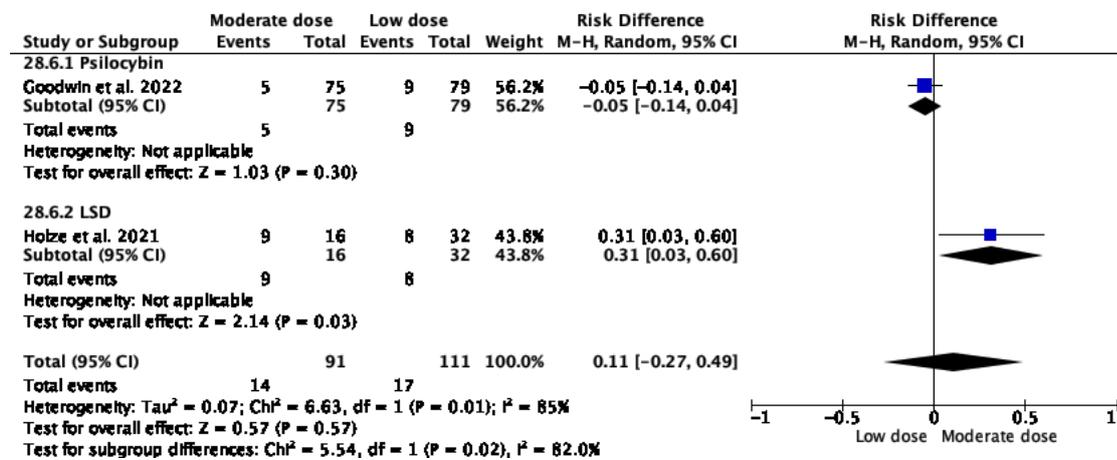


Figure S64. Forest Plot des différences de risque de céphalée à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

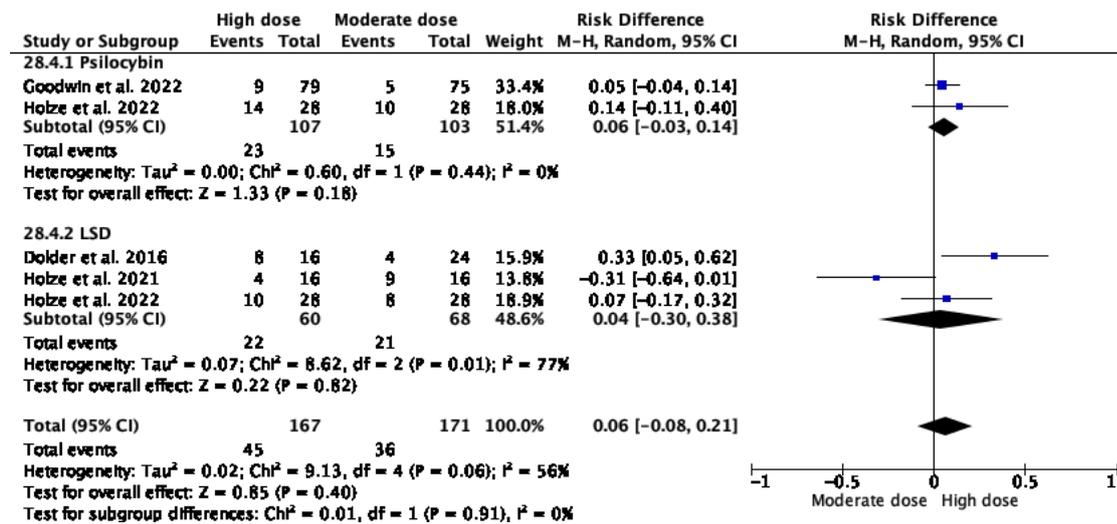


Figure S65. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

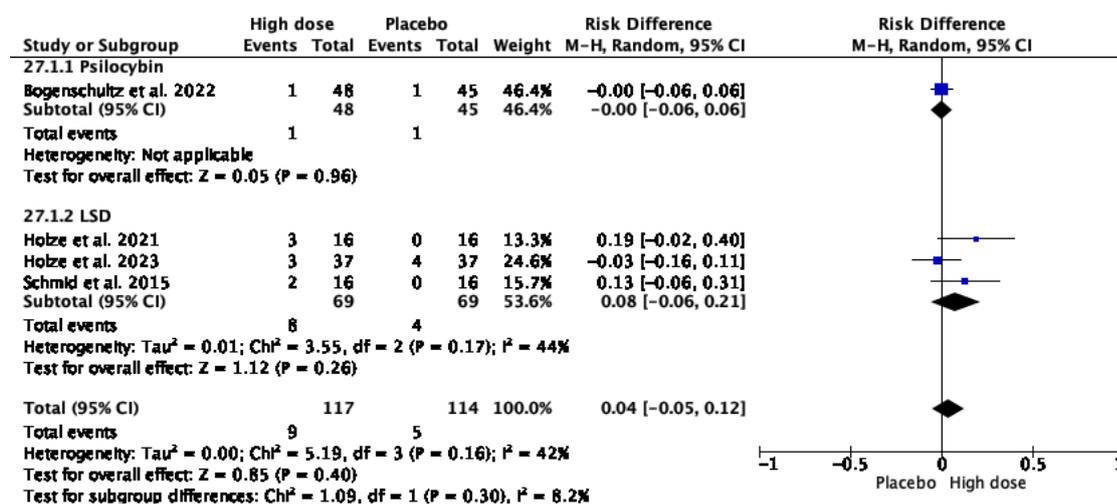


Figure S66. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

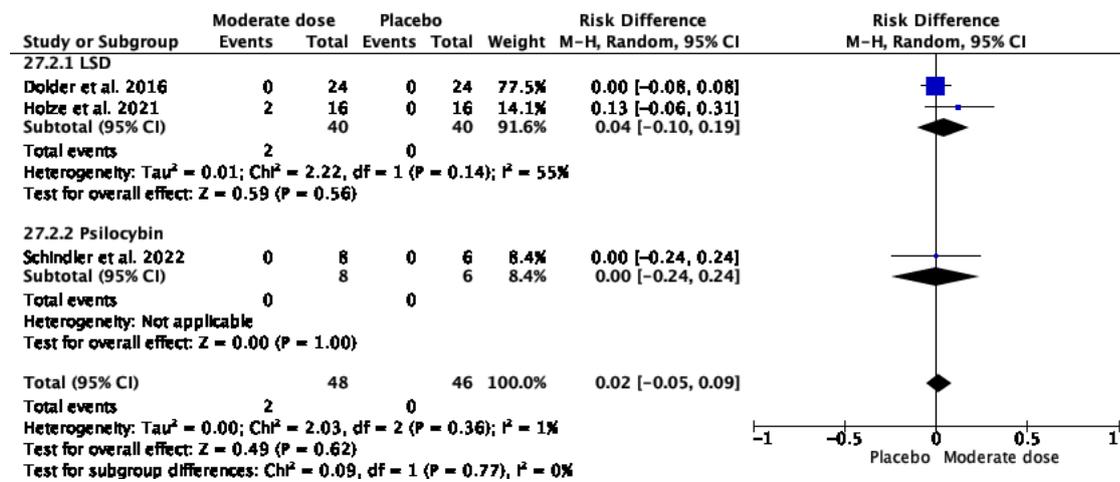


Figure S67. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

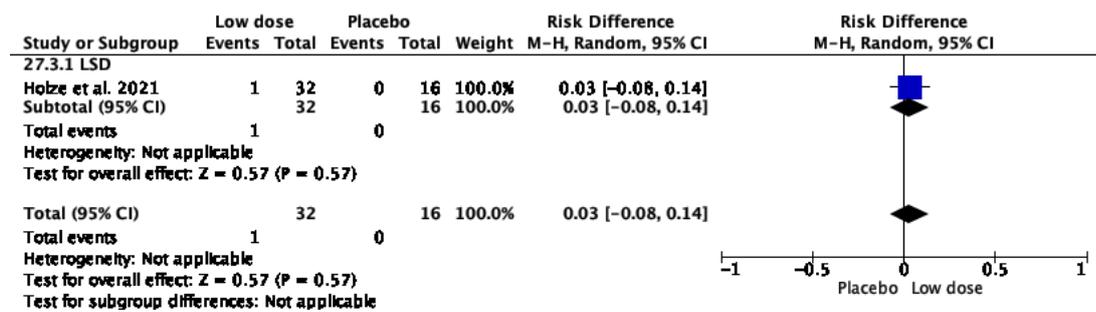


Figure S68. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

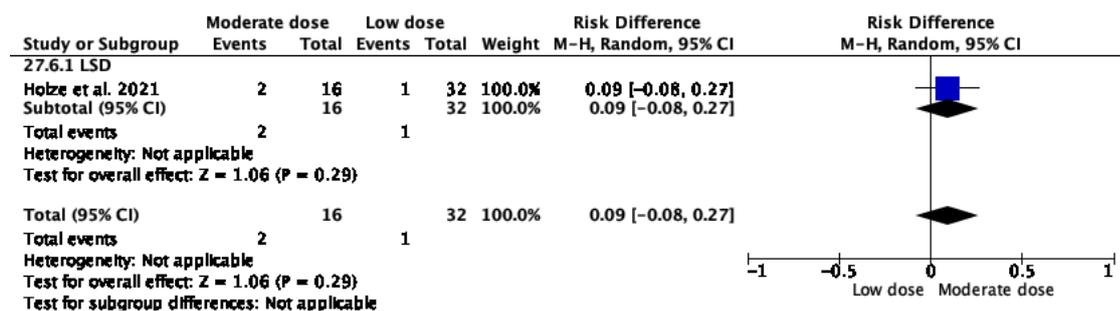


Figure S69. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

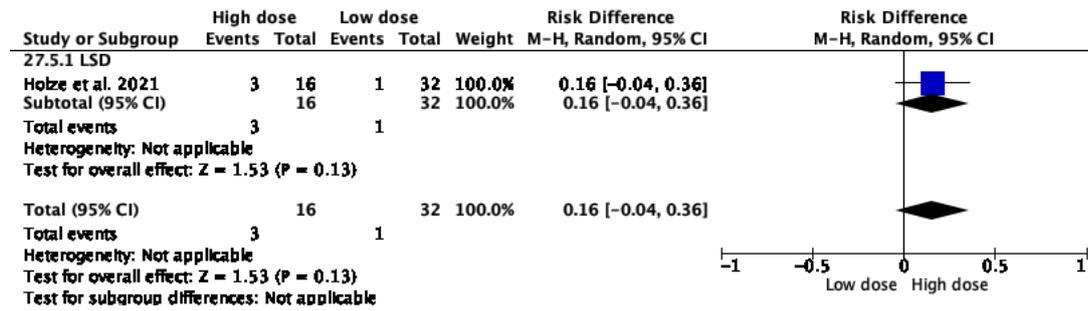


Figure S70. Forest Plot des différences de risque de vertiges à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

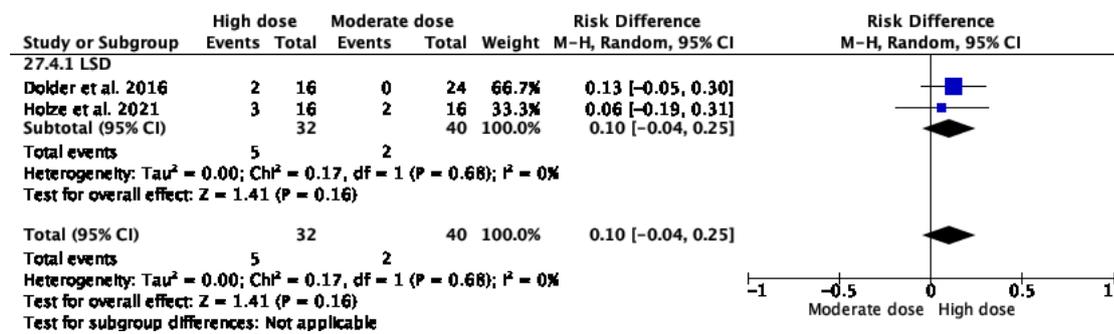


Figure S71. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

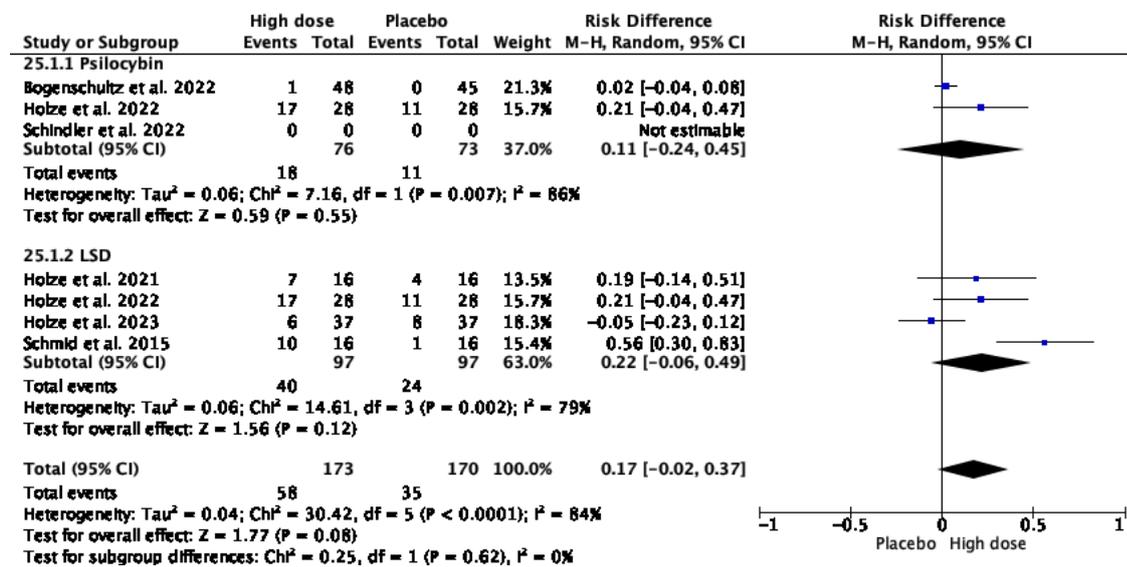


Figure S72. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

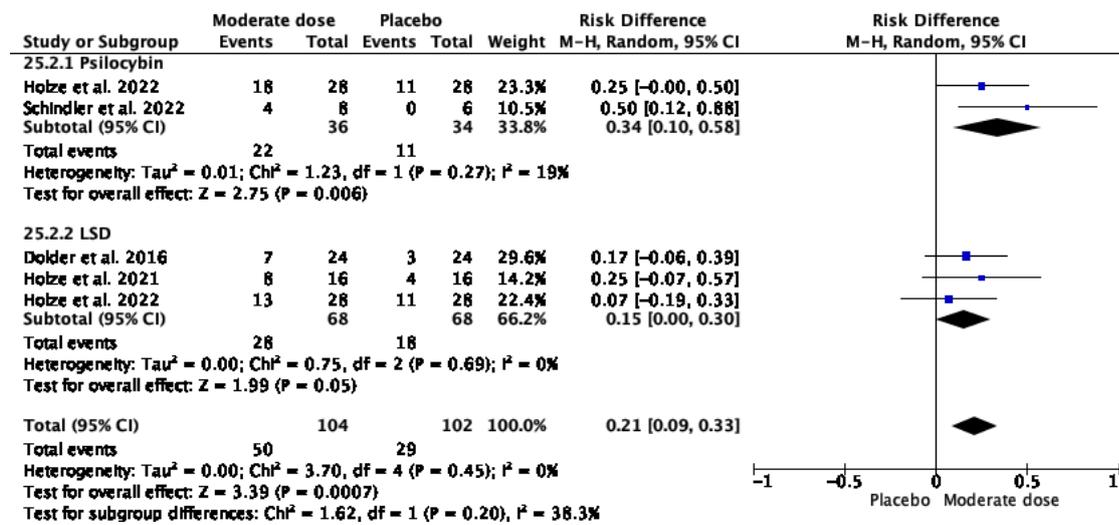


Figure S73. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

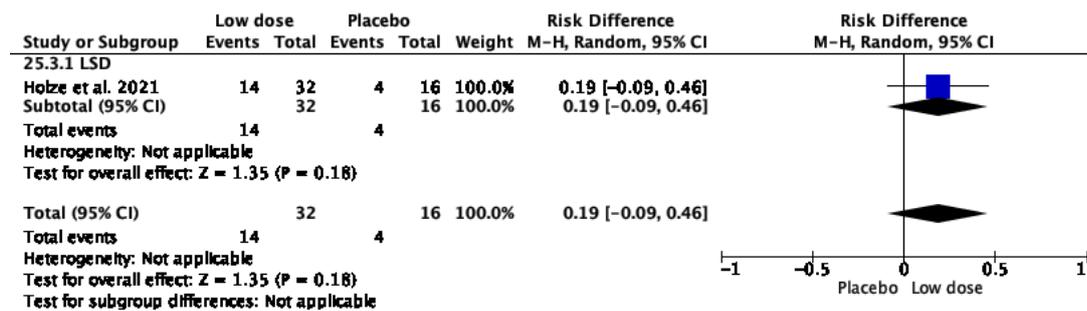


Figure S74. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

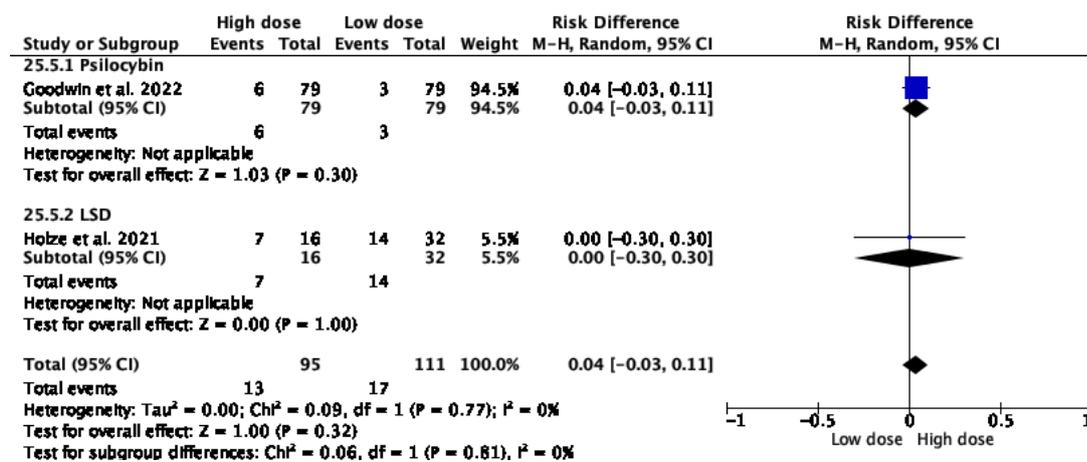


Figure S75. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

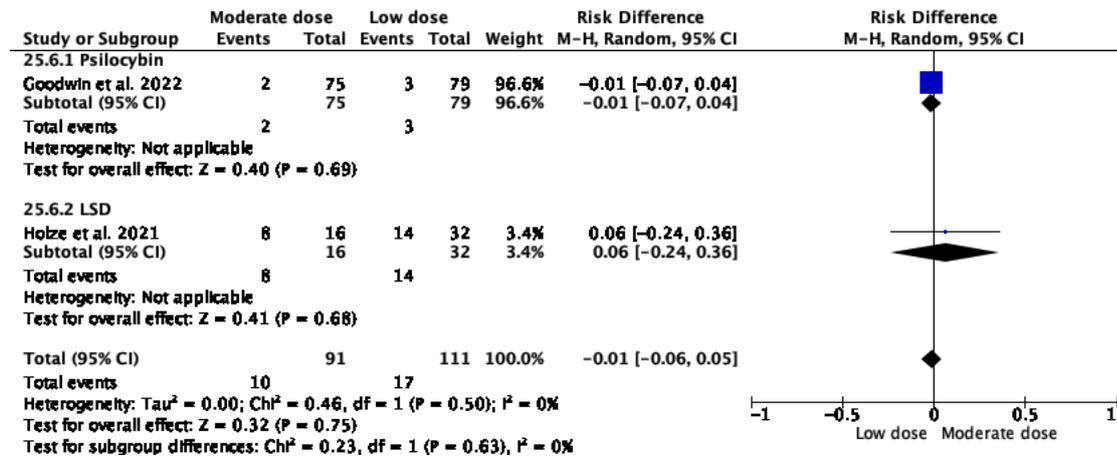


Figure S76. Forest Plot des différences de risque de fatigue à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

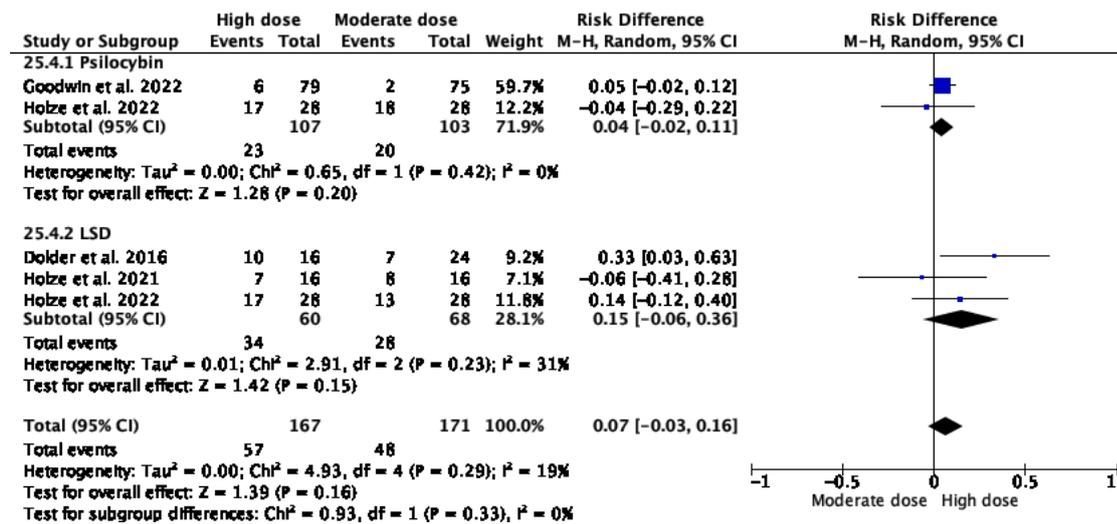


Figure S77. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

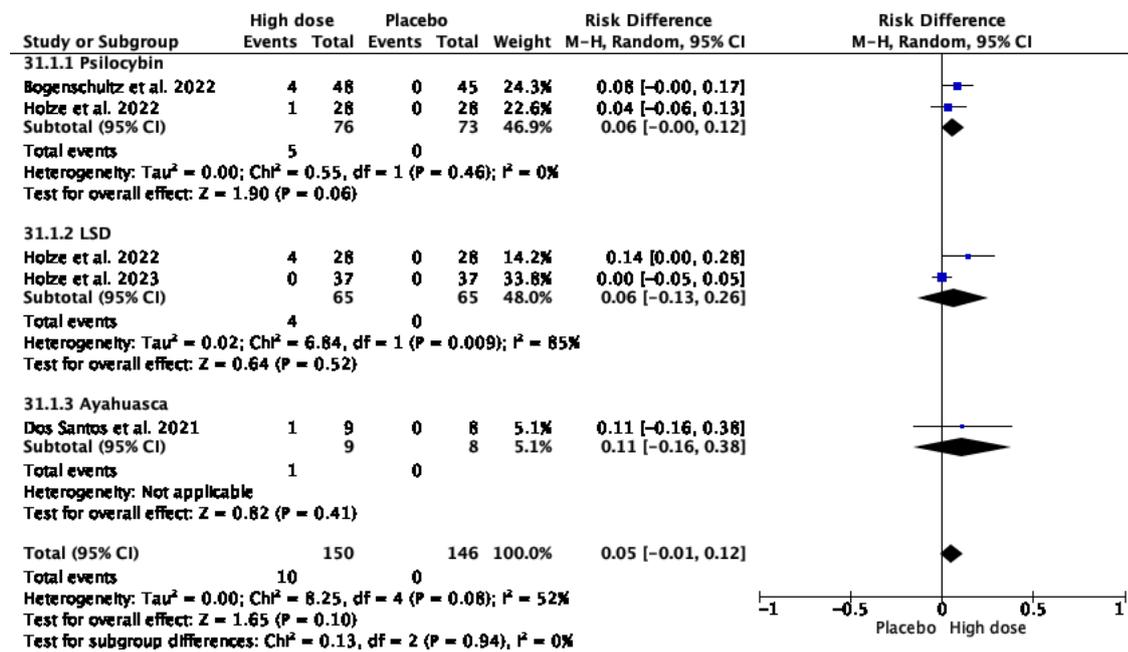


Figure S78. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

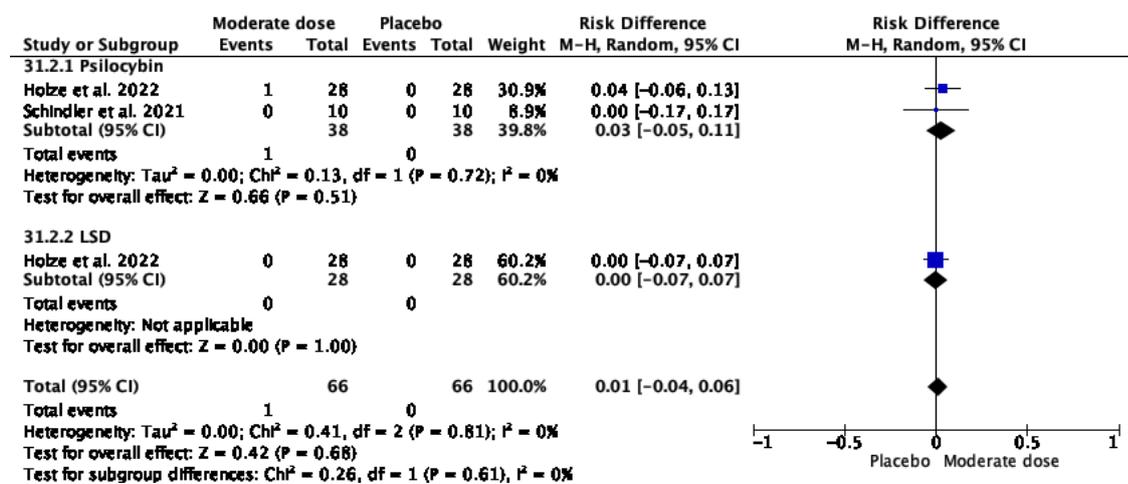


Figure S79. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

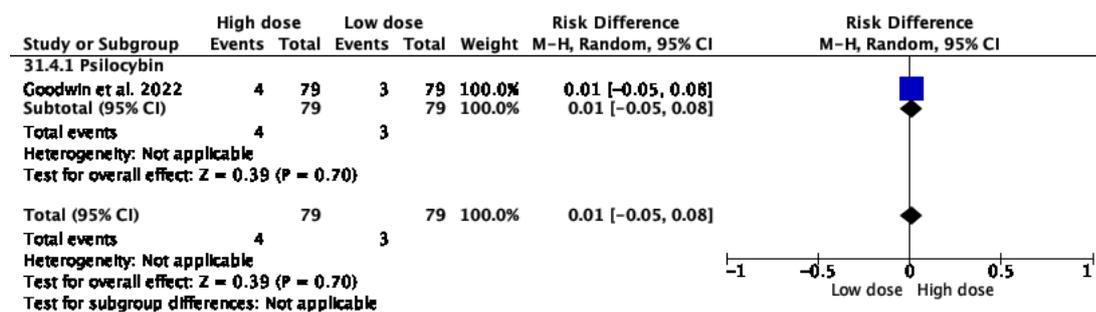


Figure S80. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

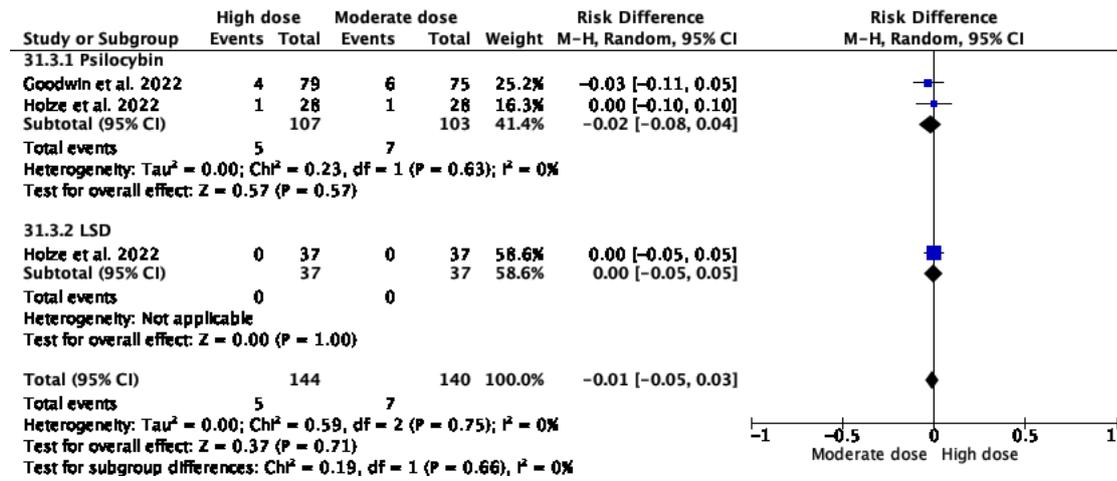


Figure S81. Forest Plot des différences de risque d'anxiété à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

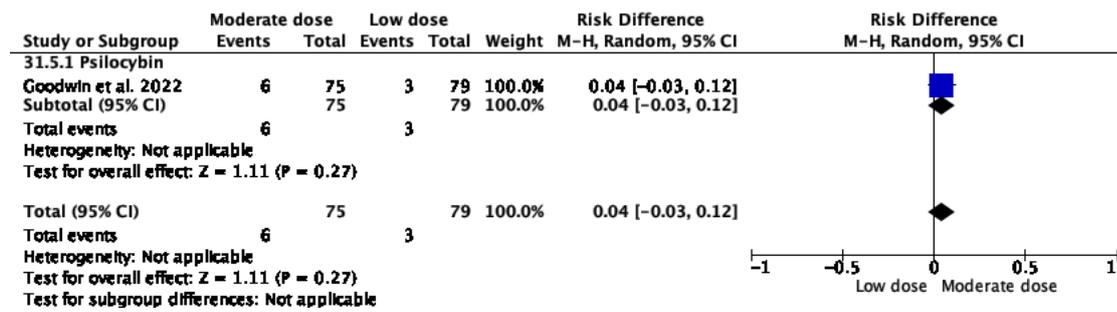


Figure S82. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

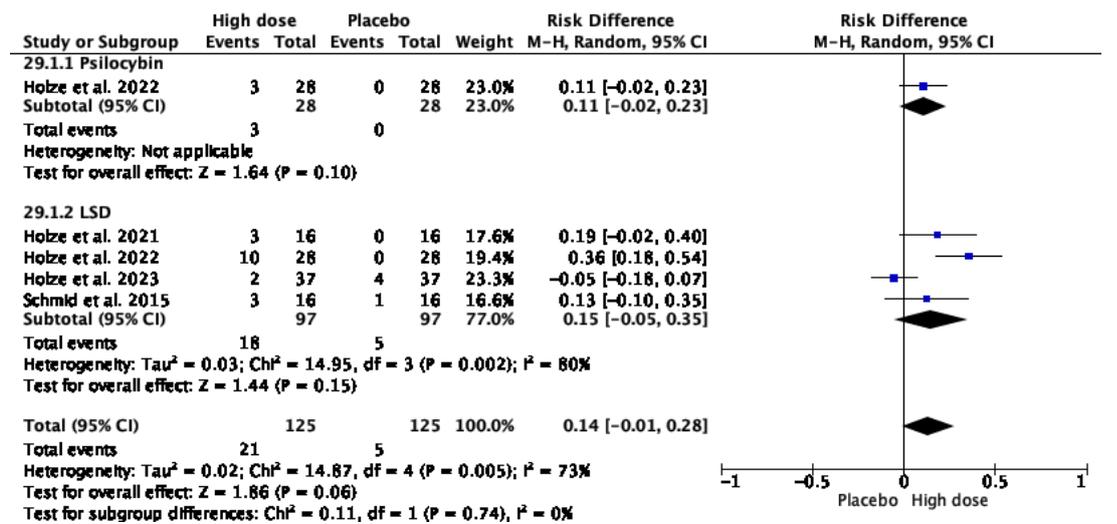


Figure S83. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase su-
baigné entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

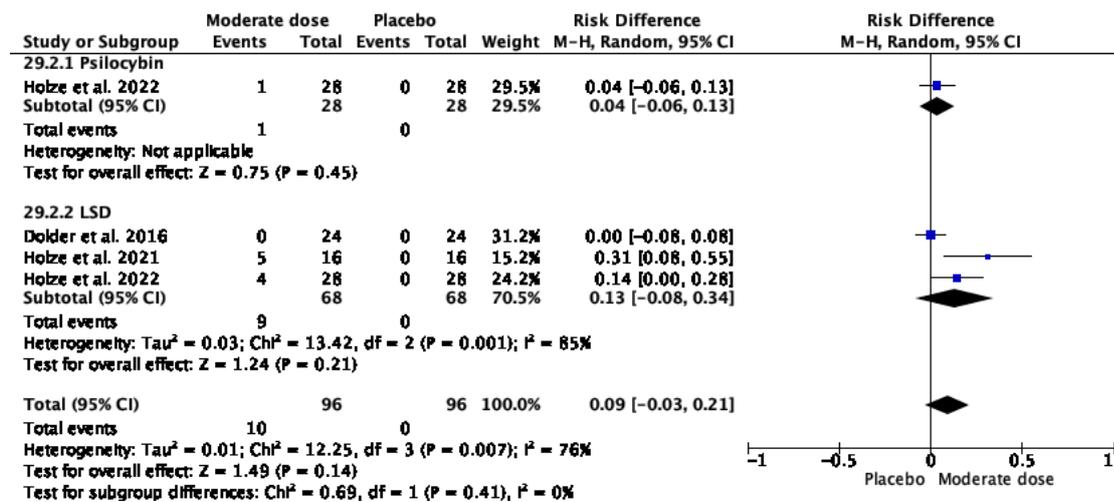


Figure S84. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase su-
baigné entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

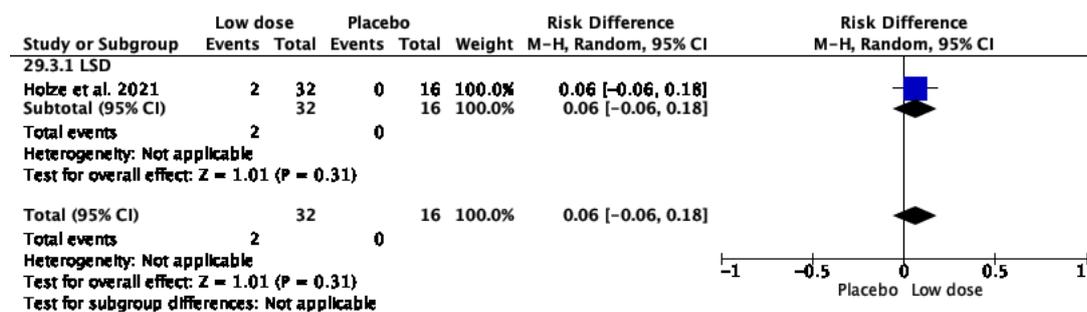


Figure S85. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase su-
baigné entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

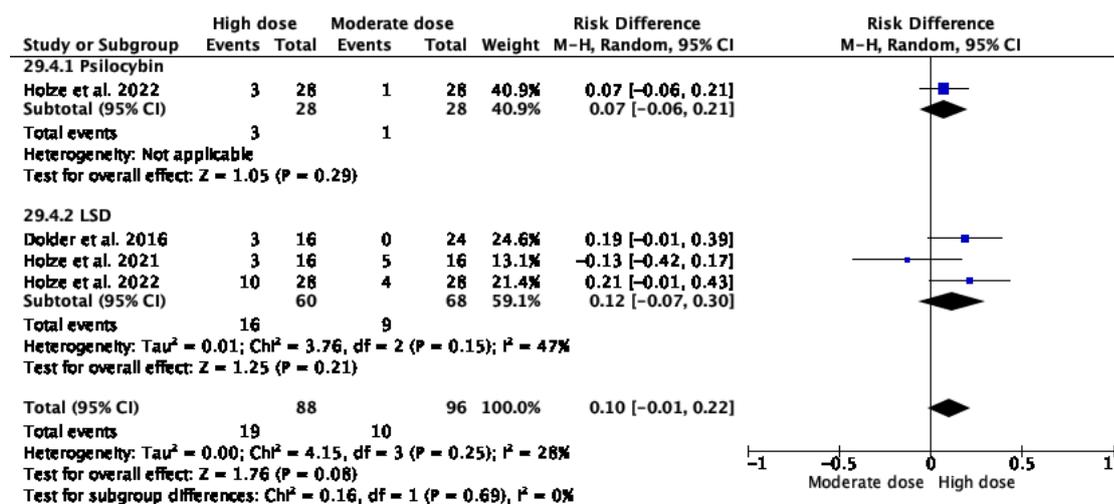


Figure S86. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose faible.

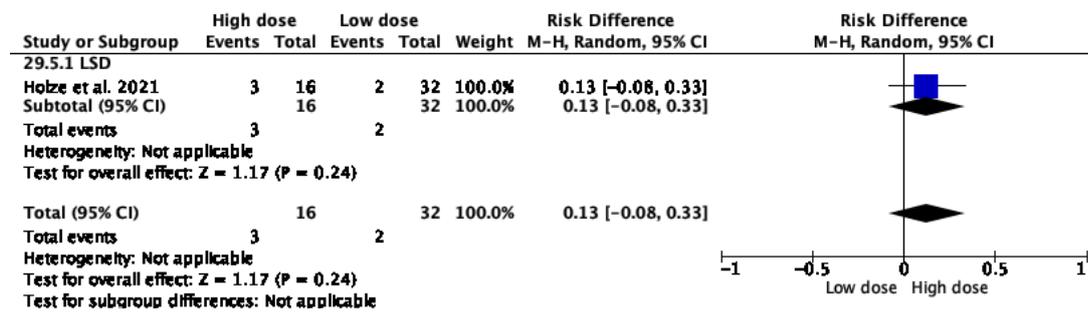


Figure S87. Forest Plot des différences de risque de trouble de la concentration à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.

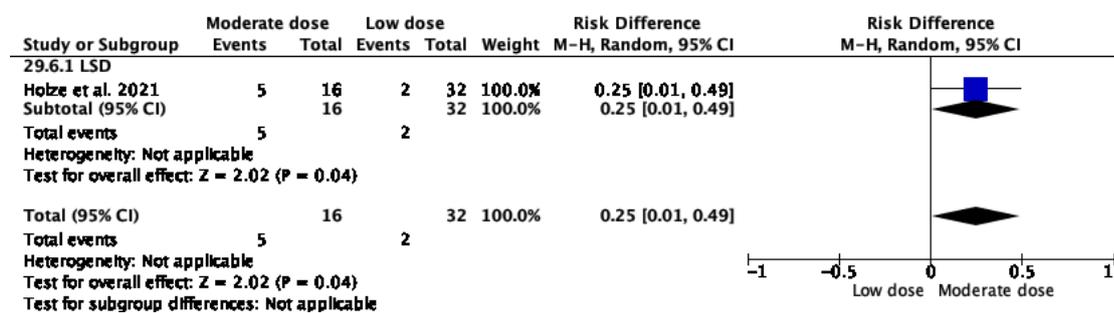


Figure S88. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe placebo.

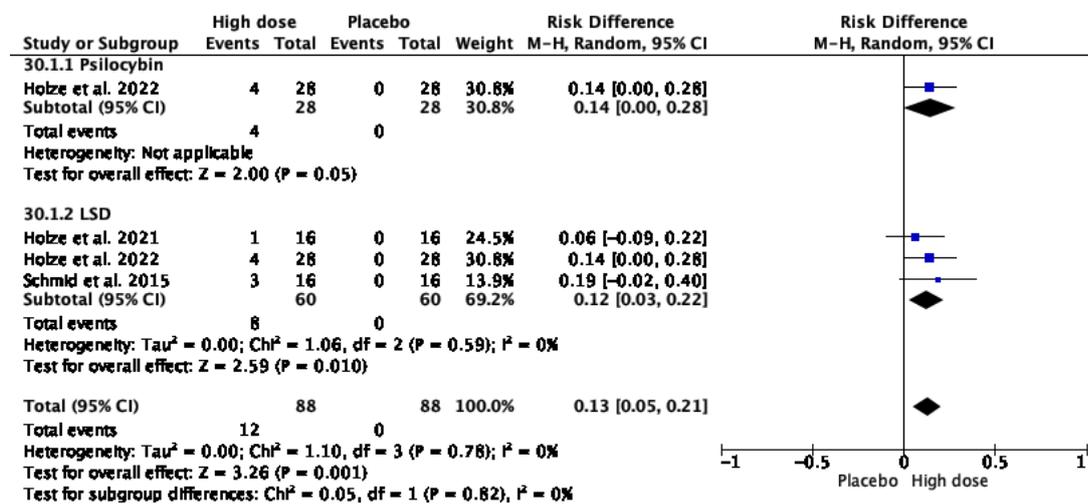


Figure S89. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à dose modérée et le groupe placebo.

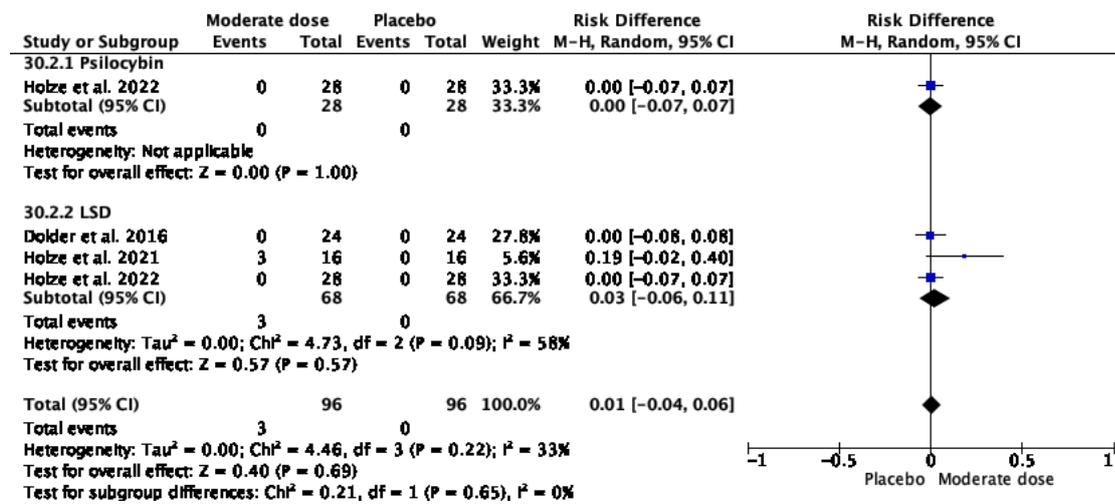


Figure S90. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe placebo.

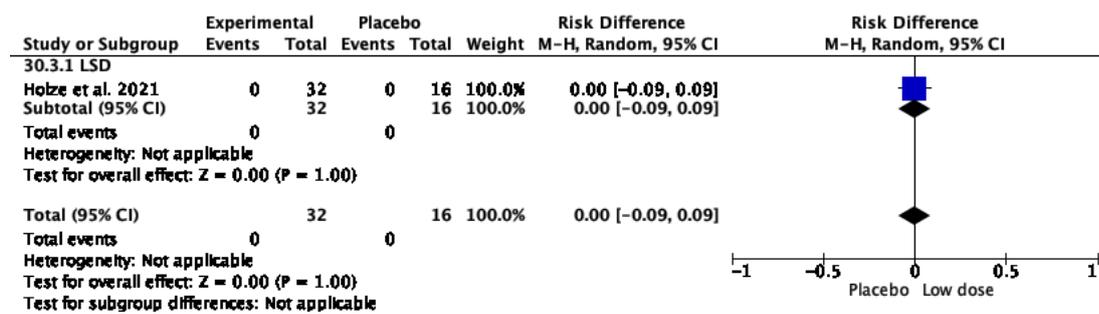


Figure S92. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe dose modérée.

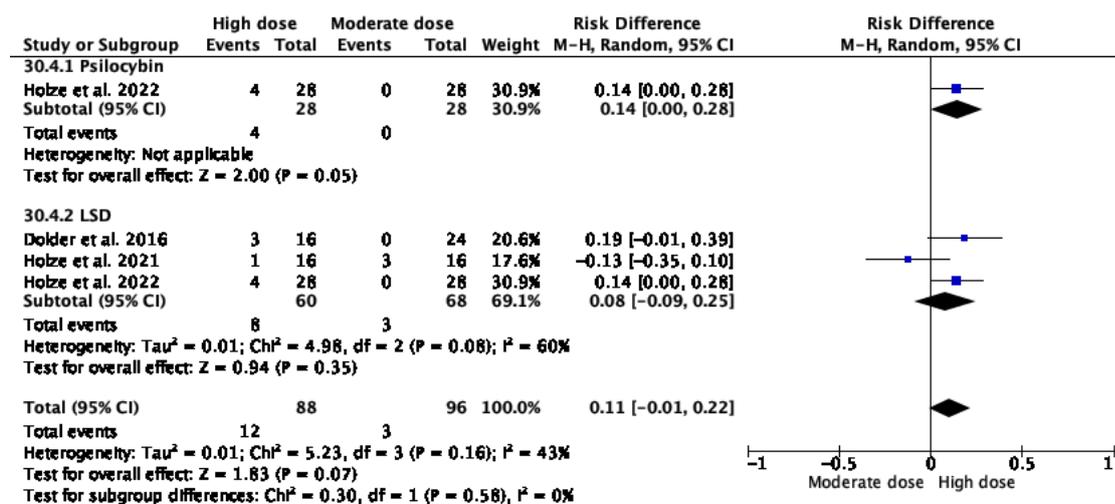


Figure S93. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à forte dose et le groupe faible dose.

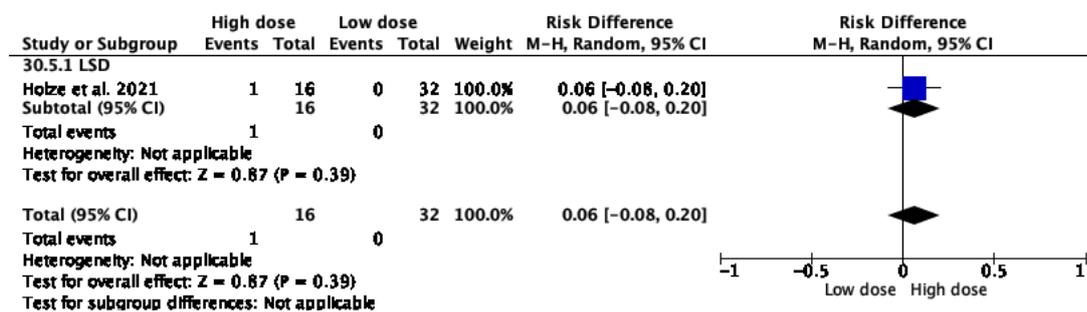
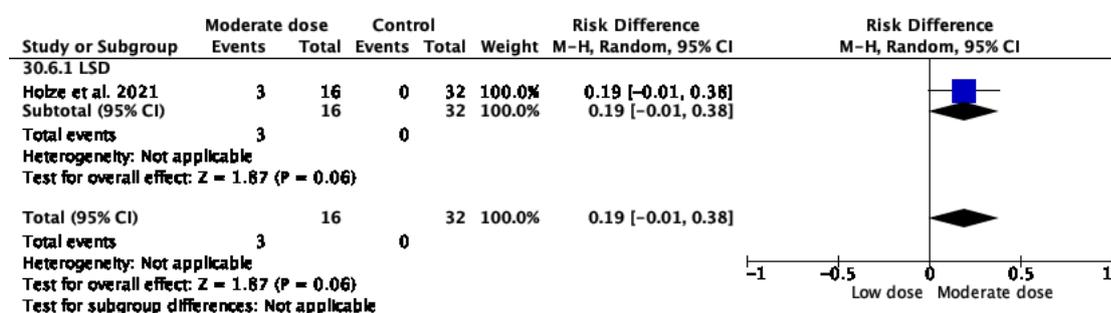


Figure S94. Forest Plot des différences de risque de trouble de l'appétit à la phase subaiguë entre le groupe psychédélique à faible dose et le groupe dose modérée.



Permis d'imprimer

Vu, le Président de thèse
Université Paris Saclay
Professeur Amine BENYAMINA

Vu, le Doyen de l'UFR de Médecine
Université Paris Cité
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Date :

Vu, la Présidente d'Université de Paris
Professeure Christine CLERICI

Pour la Présidente et par délégation,
Le Doyen Philippe RUSZNIEWSKI

Les substances psychédéliques comme outils thérapeutiques dans le trouble de l'usage de l'alcool : étude naturalistique rétrospective et méta-analyse des données de tolérance.

Résumé :

Introduction : Le trouble de l'usage de l'alcool est un problème majeur de santé publique et un facteur de risque évitable important. L'objectif de cette thèse est d'une part d'examiner l'effet d'une expérience psychédélique naturalistique sur la consommation d'alcool et les mesures associées, et d'autre part d'évaluer la tolérance et les effets indésirables des thérapies associées aux psychédéliques en contexte clinique.

Méthodes : Une enquête rétrospective en ligne a été menée auprès d'individus consommant de l'alcool sans nécessairement présenter un trouble de l'usage de l'alcool et ayant rapporté une expérience psychédélique. Une méta-analyse étudiant la survenue d'effets indésirables dont les données cardiovasculaires chez les patients ayant participé à un essai clinique administrant des psychédéliques a été réalisée.

Résultats : Après l'expérience psychédélique, le nombre moyen de jours de consommation d'alcool par semaine a diminué de manière significative. Les sujets ayant arrêté ou réduit leur consommation d'alcool présentaient un trouble lié à l'usage de l'alcool plus grave et une flexibilité psychologique plus faible avant la séance psychédélique. La réduction de la consommation d'alcool était significativement associée à l'intensité de l'expérience mystique, et l'augmentation de la flexibilité psychologique était l'un des prédicteurs de l'amélioration de la consommation d'alcool. Dans les essais cliniques, les psychédéliques entraînent une augmentation des mesures cardiovasculaires ainsi que l'apparition d'effets indésirables de faible gravité tels que des nausées, des céphalées ou de la fatigue. Les psychédéliques n'induisent pas de tentative de suicide ou de schizophrénie lors de l'utilisation de critères d'inclusion rigoureux.

Conclusions : Nos résultats suggèrent qu'une expérience psychédélique naturalistique peut conduire à une réduction de la consommation d'alcool, et que de tels résultats positifs pour la santé peuvent être associés à l'intensité de l'expérience mystique ainsi qu'à une augmentation de la flexibilité psychologique. Les substances psychédéliques utilisées dans un but thérapeutique présentent un profil de risque rassurant, avec une émergence rare d'événements indésirables graves quand ces substances sont administrées dans un contexte clinique encadré.

Spécialité : [Psychiatrie](#)

Mots clés français :

fMeSH : Psychédéliques ; troubles liés à une substance ; troubles liés à l'alcool ; thérapie d'acceptation et d'engagement

Forme ou Genre :

fMeSH : [Dissertation universitaire](#). **Rameau :** [Thèses et écrits académiques](#)

**Université Paris Cité
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**