



HAL
open science

Intérêt thérapeutique des psychédéliques classiques : DMT & psilocybine

Théophile Germon

► **To cite this version:**

Théophile Germon. Intérêt thérapeutique des psychédéliques classiques : DMT & psilocybine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04829768

HAL Id: dumas-04829768

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04829768v1>

Submitted on 10 Dec 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DES PSYCHÉDÉLIQUES CLASSIQUES :
DMT & PSILOCYBINE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 12/11/2024

Par M. Théophile GERMON

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Emmanuel DROUET

Membres :

M. le Dr Basile PERES (directeur de thèse)

M. le Dr Sami CORCOS

M. le Dr Antoine FAURE

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoît	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDDJEWÉ	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des

Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS & DÉDICACES

Merci au Professeur E. Drouet d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Votre présence et votre façon d'enseigner font partie des moteurs de ma soif de connaissances.

Merci au Docteur B. Peres pour incarner sa passion des molécules et pour m'avoir accordé sa confiance tout au long de la réalisation de ma thèse.

Merci au Docteur S. Corcos d'avoir accepté de participer à ce jury. Exercer ce métier à tes côtés aura été un exemple des possibles du pharmacien qui incarne des valeurs universelles et nécessaires. Une parole inspirée et mesurée est fondamentale pour la transmission du savoir.

Merci au Dr Antoine Faure d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'être parmi les pionniers français de l'administration en contexte clinique des psychédéliques classiques.

Merci à François Tadel pour nos expériences communes, nos dialogues vertueux et le temps que tu m'as accordé au long de ce travail. Ta présence et tous ces moments ont permis de canaliser ma pensée. Ce que j'ai essayé d'évoquer dans cette thèse dépassera toujours nos simples esprits.

Gratitude éternelle envers ma mère. Pour son accueil sans conditions, la chaleur du foyer familial, l'éducation que j'ai reçue, les valeurs humanistes et d'intégrité qu'elle m'a transmises, son soutien indéfectible contre vents et marées, sa bienveillance dans toutes les situations et nos rires partagés.

Gratitude éternelle envers mon père. Marcheur perpétuel et témoin d'un ailleurs, ton parcours et notre complicité sont une richesse inestimable pour mon apprentissage à être au monde.

À Docteur Choupette pour sa présence, son amour, notre vie commune, notre complicité, nos voyages, nos discussions vertueuses, nos rires et nos pleurs.

À tous mes amis merveilleux, quelle chance de vous connaître depuis tout ce temps. Précieux d'être sans appareil en votre présence. Je n'ai pas assez de mots pour tout évoquer, chacun sait que cette confiance mutuelle se bâtit grâce à notre vécu commun. Merci pour la pression et d'y avoir cru !

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS & DÉDICACES.....	5
TABLE DES MATIÈRES	6
Introduction.....	8
1 PSYCHÉDÉLIQUES CLASSIQUES : DMT & PSILOCYBINE.....	12
1.1 DMT	12
1.1.1 Tryptophane, tryptamines et le vivant.....	12
1.1.2 Sérotonine	13
1.1.3 Biosynthèse de la DMT.....	16
1.1.4 Présence endogène	16
1.1.5 DMT et espèces végétales.....	17
1.1.6 Ayahuasca, alcaloïdes et formulations.....	18
1.1.7 Descriptions botaniques des deux plantes principales	21
1.1.8 Consommations de l’Ayahuasca.....	24
1.1.9 Histoire et DMT	25
1.1.10 Modes d’administration de la DMT.....	29
1.1.11 Propriétés physico-chimiques	31
1.1.12 Pharmacocinétique.....	31
1.1.13 Pharmacodynamie.....	34
1.2 Psilocybine.....	37
1.2.1 Phylogénie	37
1.2.2 Champignons à psilocybine	39
1.2.3 Psilocybes et histoire.....	43
1.2.4 Psilocybes et taux d’alcaloïdes	47
1.2.5 Psilocybine et psilocine	47
1.2.6 Propriétés physico-chimiques de la psilocybine	49
1.2.7 Biosynthèse de la psilocybine.....	50
1.2.8 Synthèse chimique de la psilocybine.....	51
1.2.9 Pharmacocinétique.....	53
1.2.10 Pharmacodynamie.....	55
2 EXPÉRIENCE PSYCHÉDÉLIQUE.....	57
2.1 Phénoménologie de l’expérience psychédélique.....	57
2.1.1 Modifications des perceptions	57
2.1.2 Expérience mystique	67
2.2 Croyances	72
2.3 Cadres d’apprentissages.....	77

2.4	Importance du contexte	79
2.4.1	Contexte rituel.....	79
2.4.2	Contexte non informé	80
2.4.3	Set & setting : Origines.....	82
2.4.4	Set & setting : Actuellement	84
2.5	Modèles d'explication des mécanismes neurologiques.....	86
2.5.1	Modèle CSTC (cortico-striato-thalamo-cortical)	87
2.5.2	Modèle REBUS.....	89
2.5.3	Modèle CCC (Cortico-Claustro-Cortical)	93
2.5.4	Résumé	95
3	THÉRAPIE PSYCHÉDÉLIQUE.....	97
3.1	DMT et recherche clinique	97
3.2	Psilocybine et recherche clinique.....	99
3.2.1	Volontaires sains	99
3.2.2	Patients en fin de vie et détresse existentielle.....	101
3.2.3	Patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur	110
3.2.4	Vue d'ensemble de la recherche clinique de la psilocybine et ses biais récurrents ...	121
3.2.5	Défis méthodologiques et essai EPIsoDE « Efficacité et sureté de la psilocybine dans le traitement de la dépression résistante aux traitements conventionnels »	126
3.3	Recherche clinique et ses limites	128
3.4	Modèle actuel de la thérapie psychédélique	132
3.4.1	Plasticité neuronale.....	133
3.4.2	Flexibilité psychologique	136
3.4.3	Zoom sur ACE	139
3.4.4	Approche EMBARK	142
3.5	Risques.....	143
3.6	Considérations éthiques.....	146
	Conclusion	150
	Bibliographie.....	152

Introduction

Ψ

υχή, le souffle, l'âme, l'esprit, Δηλώω, montrer, rendre visible. Les psychédéliques

classiques sont une classe thérapeutique. Leur activité agoniste au niveau des récepteurs « 2A » de la sérotonine est responsable de leurs effets psychoactifs. Ces récepteurs transmembranaires sont principalement localisés au niveau des dendrites apicales de neurones pyramidaux du cortex cérébral. Psychotropes « révélateurs d'âme / d'esprit », ce sont des métabolites secondaires produits par des espèces de trois règnes : Fungi pour la psilocybine, Végétal pour la DMT, Animal pour la 5-MeO-DMT¹. Ces alcaloïdes sont des tryptamines, comme la sérotonine ou la mélatonine. Ils dérivent tous du tryptophane, acide aminé essentiel. Albert Hofmann découvre les effets du LSD en 1943 et isole la psilocybine en 1958. Grâce à ses travaux, ces deux substances ont été produites et distribuées internationalement par le laboratoire Sandoz aux psychopharmacologues et psychiatres puis largement étudiées avec les méthodologies de l'époque. En 1965, le laboratoire doit renoncer définitivement à poursuivre leur production, dans un climat complexe de méfiance face à des résultats a priori exceptionnels, de diffusion en dehors du contexte académique et médical et de décisions politiques prohibitives. Les psychédéliques classiques ont ainsi perdu leur statut d'objet de recherche et sont criminalisés depuis 1966, tout d'abord en France, puis aux Etats-Unis et jusqu'au niveau international avec l'adoption en 1971 de la « Convention sur les substances psychotropes des Nations-Unies ». Les États-Unis ont inclus les psychédéliques classiques dans la « Schedule I » de la Drug Enforcement Administration (DEA), qui regroupe les substances répondant à trois critères : un risque majeur de dépendance, aucun intérêt thérapeutique et une utilisation sous contrôle médical hasardeuse. Les psychédéliques ne répondent pourtant pas aux critères de cette liste (1). Les choix politiques responsables de leur criminalisation ont créé un gouffre dans la production de connaissances scientifiques et empiriques jusqu'à la fin des années 1990. Il y a maintenant une période de renouveau, qualifiée de « renaissance psychédélique », en pleine expansion depuis les années 2010 (2).

Selon l'OMS, il est urgent de reconsidérer la santé mentale et les soins qui lui sont consacrés, avec entre autre le besoin de « *bâtir des réseaux communautaires de services interconnectés qui s'écartent des soins en milieu surveillé dans les hôpitaux psychiatriques et couvrent un éventail de soins et de soutien grâce à une combinaison de services de santé mentale intégrés aux soins de santé en général ; des services de santé mentale communautaires ; et des services au-delà du secteur de la santé.* » (3). En effet, les chiffres reflétant la santé mentale des populations de nos sociétés modernes et industrielles sont préoccupants. Les syndromes dépressifs et les troubles liés à l'anxiété sont les pathologies mentales les plus fréquentes (4) (5). Avec une prévalence et une incidence en augmentation (6) la dépression est source d'un déclin majeur de la qualité de vie des individus, impactant avec eux leur entourage et la société (7). En France, la prévalence de la dépression dans la population générale est passée de 8% à 10% entre les années 2000 et 2010 (8), avec une forte

¹ La 5-MeO-DMT est aussi présente dans le règne végétal

augmentation (+36%) entre 2017 et 2021 (9), détérioration notamment due à la pandémie mondiale (10). En 2017, sur le territoire français, les populations les plus à risque de subir une dépression étaient les adultes entre 18 et 44 ans, les femmes, les individus avec un statut socioéconomique défavorisé (11). En 2021, en pleine pandémie, les populations qui présentaient un risque de dépression accru étaient les 18-24 ans, les femmes, les personnes vivant seules, les familles monoparentales, les individus en difficulté financière (9). La dépression est désignée comme une « maladie de la modernité », associée à des problématiques liées à un mode de vie sédentaire, une mauvaise alimentation, un manque de soleil, de sommeil, le stress, l'isolement et les inégalités sociales (12). Le coût global de la santé mentale en France aurait augmenté de 50% entre 2008 et 2018 (13).

La dépression se manifeste à travers divers phénotypes exprimant de multiples symptômes, dont deux principaux: la baisse de l'humeur (tristesse, souffrance psychique) et/ou la perte de plaisir associés à divers troubles (appétit, sommeil, fatigue, perturbation de la concentration, culpabilité pathologique, idées suicidaires). La dépression est maintenant reconnue en pratique comme protéiforme, autant dans sa composante psychologique que biologique. La théorie du déficit en neurotransmetteurs² sous-jacent à la dépression, postulée à la fin des années 60 (14), impulsée massivement à partir des années 1990 par les laboratoires pharmaceutiques avec la mise sur le marché des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS) est aujourd'hui remise en question (15). Cette explication nécessite d'être abandonnée par tout praticien qui prescrit un médicament de cette classe thérapeutique. Des publications majeures attestent de l'efficacité des antidépresseurs, avec l'essai prospectif STAR*D qui annonce un taux de rémission cumulé de 67% après 4 traitements successifs (16), ou encore une méta-analyse qui conclut que tous les antidépresseurs étudiés ont une efficacité supérieure comparés à un placebo (17). Cependant, il existe des positions dissidentes, avec une nouvelle analyse des résultats de STAR*D qui annonce un taux de rémission cumulé de seulement 35% (18) ou encore une remise en question des conclusions de la méta-analyse de Cipriani à cause de biais méthodologiques (19). En pratique, les ISRS sont prescrits en 1^{ère} intention, avec un délai d'efficacité annoncé aux patients entre 2 et 6 semaines, et sur une durée minimale de 6 mois pour traiter efficacement l'épisode dépressif. Cependant, le risque iatrogène n'est pas négligeable. Il y a un risque de comportement agressif et de levée d'inhibition suicidaire, principalement chez les enfants et adolescents (20). Les risques de prise de poids (21), de perte de sensibilité émotionnelle (22) et de dysfonction sexuelle irréversible (23,24) apparaissent être des effets indésirables majeurs impactant la qualité de vie des patients. Le syndrome de sevrage existe (25) et l'arrêt du traitement peut être problématique (26) (27). Si les patients français sont globalement au courant qu'un traitement antidépresseur ne doit pas s'arrêter brusquement, ils sont rarement informés des difficultés liées au syndrome de sevrage. Il y a manifestement une place disponible pour d'autres approches pharmacologiques en santé mentale.

Dans le cursus universitaire du pharmacien et du médecin, le volume d'enseignement à propos des psychédéliques classiques est proche du néant, conséquence de l'oubli académique provoqué par la prohibition, couplée à une représentation négative héritée des travaux de

² Les monoamines sérotonine, norépinephrine et dopamine

recherche ratés de la psychiatrie française des années 50/60s (28). Ainsi, les enseignants eux-mêmes n'ont que très peu de connaissances au sujet de ces substances. Le projet de cette thèse est parti du constat que durant les années d'études du pharmacien, seulement deux diapositives en cours de toxicologie leur étaient réservées. Pourtant, leur existence stimule les esprits de nombreuses disciplines académiques, bien au-delà du champ restreint de la pharmacologie. Le pharmacien, grand spécialiste des substances, responsable de la production et de la délivrance des médicaments, se doit de connaître les psychédéliques classiques tels que la DMT ou la psilocybine, au moins dans leurs aspects théoriques. La DMT et la psilocybine pourraient répondre à la définition du médicament grâce à leur action pharmacologique mais leur emploi est tout à fait éloigné de l'utilisation de la grande majorité des traitements actuels. Leur action ne corrige pas une fonction mais provoque une expérience.

Il y a à propos de l'expérience psychédélique une défiance culturelle héritée d'une panique morale médiatique transformée en légende urbaine. En France, une série d'articles « Les poisons de l'esprit » publiés dans *Le Monde* en 1966 entraîne le gouvernement français à être le premier à inscrire les psychédéliques classiques sur la liste des stupéfiants et à brusquement freiner toute recherche médicale (29). L'épidémie psychotique redoutée n'arrivera pas, les chiffres de santé publique concernant la consommation de psychédéliques sont même étonnement favorables. Tous psychotropes confondus, les psychédéliques classiques présentent le risque le plus faible en terme de danger envers soi ou autrui³ (30). Au contraire, ils sont associés à une diminution de la criminalité (31) (32) et une diminution du risque d'addiction aux opiacés (33). Leur consommation n'est pas un facteur de risque en santé mentale (34) mais semble plutôt associée à une diminution de la détresse psychologique et de l'idéation suicidaire (35), ainsi qu'à une meilleure santé physique (36) dont une diminution du risque de maladie cardiaque (37). Bien que ces données de santé publique soient favorables, que leur profil de toxicité physiologique soit sûr (38) et les risques psychologiques en milieu clinique minimales (39), il existe des cas de réactions adverses, d'expériences difficiles ou traumatisantes (40). La considération des facteurs extra-pharmacologiques, désignés par l'expression *set&setting*, limite la survenue d'effets indésirables et renforce les bénéfices thérapeutiques (41). Ces paramètres représentent la ritualisation de l'expérience en contextes thérapeutiques.

Les psychédéliques classiques ont été qualifiés d'« hallucinogènes », or ce terme n'est pas représentatif de la phénoménologie complexe qu'ils peuvent engendrer. L'expérience psychédélique est multiple. Elle provoque un état de conscience inédit, dont le contenu peut être un voyage à travers ses propres sens et son histoire de vie. L'expérience peut être exquise ou terrible, terrifiante ou réconfortante, fantastique ou effroyable. Elle peut être une odyssée vers ses profondeurs, une catharsis émotionnelle, un plongeon vers sa propre rédemption. Elle peut être marquante, paradoxale, impacter la personnalité et les façons de percevoir le réel et d'être au monde. Il est ainsi apparu pertinent de présenter les modifications de la perception provoquées par la DMT et la psilocybine, les expériences « au de-là de soi » possibles et leurs répercussions.

³ L'alcool, l'héroïne, le crack et la métamphétamine sont les substances les plus nocives selon l'étude citée.

Bien que théoriques et loin de saisir la richesse et la complexité de l'expérience psychédélique, trois modèles explicatifs des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à ces expériences sont présentés. Ils participent à la compréhension du fonctionnement cérébral déclenché par l'action de ces substances.

Est-ce que l'expérience psychédélique soigne ? Elle fait en tout cas toujours partie intégrante de pratiques de certains peuples autochtones. Elle peut avoir plusieurs fonctions, dont l'équilibre des interactions des individus d'une collectivité, la connaissance de leur écosystème et de leur territoire géographique (42). Certaines utilisations traditionnelles des substances psychédéliques ont résisté à la colonisation. Les champignons, animaux ou plantes qui les produisent sont souvent évoqués comme des médecines sacrées. Elles attirent de plus en plus de visiteurs en quête de guérison. L'affluence d'occidentaux à leur recherche, au Mexique ou dans le bassin Amazonien, transforme leurs usages, entre rituels collectifs et guérison d'individus lors de retraites spirituelles organisées.

Les réponses à la question de l'efficacité clinique des psychédéliques sont en cours d'élaboration par la recherche biomédicale, tout d'abord aux États-Unis, au Royaume-Uni, et maintenant dans plusieurs pays européens dont la France. L'approche est ici centrée sur l'individu diagnostiqué de pathologie mentale, mais consiste également en la ritualisation de l'intervention pharmacologique, cet accompagnement psychothérapeutique du processus de guérison enclenché. La thérapie psychédélique est décrite comme un changement de paradigme en santé mentale (43), avec non plus un traitement médicamenteux quotidien sensé soulager des symptômes mais un nombre limité de prises de la substance dans un contexte thérapeutique, dont les bénéfices peuvent être perçus rapidement et maintenus à long terme. La dernière partie de cette thèse présente l'avancement de la recherche clinique, ses limites, le cadre psychothérapeutique nécessaire pour promouvoir les bénéfices thérapeutiques, les risques associés à l'expérience et les questions éthiques soulevées par ces nouvelles thérapies en santé mentale.

1 PSYCHÉDÉLIQUES CLASSIQUES : DMT & PSILOCYBINE

1.1 DMT

1.1.1 Tryptophane, tryptamines et le vivant

Le tryptophane, acide aminé essentiel codé par l'unique codon UGG, intervient dans la synthèse de la majorité des protéines. Il était présent chez l'ancêtre commun aux Archées et aux Bactéries (44), et probablement chez le dernier ancêtre commun universel (LUCA). Les tryptamines dérivent du tryptophane et partagent cette structure chimique particulière : l'indole, à l'odeur puissante florale, fongique et animale (figure 1).

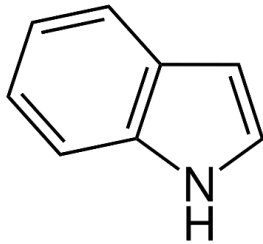


Figure 1 : Formule topologique de la molécule d'indole, formée d'un noyau pyrrole et d'un benzène accolés (Structure de l'indole, 2007)

Cette famille comporte des substances indispensables à l'homéostasie de l'organisme biologique humain dont la sérotonine et la mélatonine. La *N,N*-diméthyltryptamine, la DMT, fait partie de cette famille (figure 2).

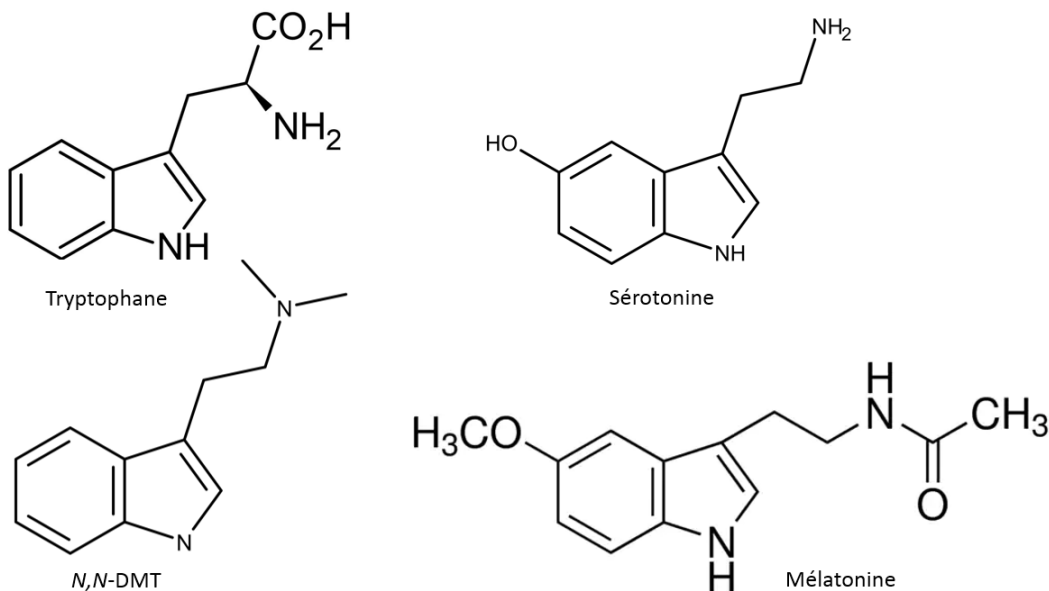


Figure 2 : Formules topologiques de 4 tryptamines : Tryptophane, Sérotonine, DMT et Mélatonine (45–48)

La sérotonine et la mélatonine sont des molécules phylogénétiquement anciennes. Avant d'être des hormones aux multiples fonctions chez l'humain, la première était probablement

celle d'être de puissants antioxydants, nécessaires dans un atmosphère terrestre riche en oxygène (49).

La mélatonine et la sérotonine ont chacune des rôles importants dans la croissance et le développement des plantes (49) :

- Chrono-régulation
- Développement des gamètes
- Contrôle de l'organogénèse des racines et des tiges
- Maintien des tissus végétaux
- Retardement de la sénescence
- Réponses aux stress biotiques et abiotiques

Chez les mammifères, la sérotonine est impliquée dans une grande diversité de processus dont la régulation des comportements et réponses physiologiques liés à l'alimentation et ses apports énergétiques (50), les rythmes circadiens, l'apprentissage et la mémoire, la perception de la douleur, les interactions sociales (51).

Quant à la mélatonine, elle a, entre autres, un rôle hormonal essentiel dans les rythmes circadiens, la reproduction saisonnière, la régulation de l'immunité (52).

Chez l'humain, la mélatonine est maintenant populaire pour son implication dans le sommeil. Elle a effectivement un rôle primordial dans l'alternance jour/nuit, sécrétée par la glande pinéale (ou épiphyse), à partir du crépuscule. Elle est largement distribuée dans le corps et son implication est majeure dans les fonctions physiologiques telles que la régulation de la pression sanguine, l'immunité, l'hémostase, la division cellulaire ou les réactions biochimiques telles que celles de la chaîne respiratoire mitochondriale ou celles impliquées contre le stress oxydatif (53).

La DMT est structurellement proche de la sérotonine et de la mélatonine. Son apparition dans l'histoire évolutive est inconnue mais sachant l'universalité et la diversité des enzymes méthyltransferases (54), il est possible qu'elle soit présente dans la biochimie du vivant bien avant les êtres pluricellulaires.

1.1.2 Sérotonine

Chez l'humain, toutes les grandes fonctions cérébrales (psychisme, capacités cognitives, expression et régulation des comportements, rythme veille-sommeil et états de vigilance, contrôle des sécrétions endocrines, de l'homéostasie cardiovasculaire, de la température corporelle, de la motricité, de la nociception, de la prise alimentaire et du métabolisme...) sont influencés par la sérotonine-neuromédiateur. La sérotonine-neuromédiateur est à différencier de la sérotonine-hormone, agissant elle en dehors du système nerveux central. Il y a ainsi deux compartiments distincts, séparés par la barrière hémato-encéphalique. La sérotonine-neuromédiateur est exclusive au système nerveux central, et ne représente que 3 à 5% de la sérotonine totale. Il y a deux enzymes différentes permettant la synthèse de la

sérotonine. Elles sont codées par deux gènes présents sur deux chromosomes distincts. La tryptophane hydroxylase de type 2 (TPH2) est l'enzyme limitante de la synthèse de la sérotonine-neuromédiateur, dans les noyaux de raphé. La tryptophane hydroxylase de type 1 (TPH1) est l'enzyme limitante permettant la synthèse de la sérotonine-hormone. Elle est exprimée dans les cellules entérochromaffines du tube digestif mais également dans de nombreux autres types cellulaires (pinéaloctes, cellules endothéliales de la paroi de certaines artères, mastocytes, cellules β des îlots de Langherans, ostéoblastes et ostéoclastes...). En périphérie, la sérotonine suit plusieurs modes de régulation, elle peut être endocrine, paracrine ou autocrine. La sérotonine-hormone est impliquée dans les processus cardiovasculaires, respiratoires, digestifs, le système osseux et les voies de la douleur. Le système sérotoninergique est incroyablement complexe. La classification actuelle dénombre au moins 16 récepteurs transmembranaires classés en 7 familles différentes (figure 3), en fonction de critères pharmacologiques, transductionnels et structuraux. Ces récepteurs sont soit ionotropes ou métabotropes⁴.

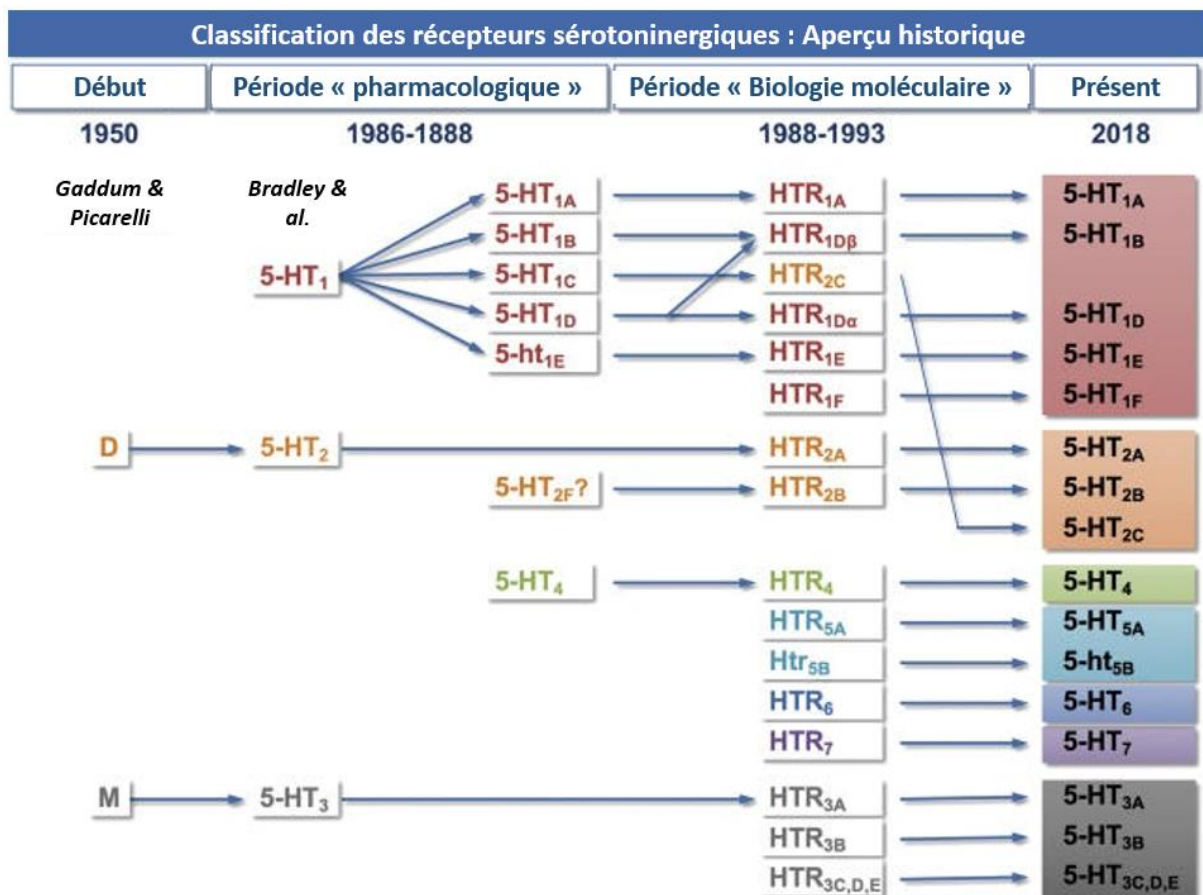


Figure 3 : Évolution de la classification des récepteurs sérotoninergiques (55)

⁴ Les récepteurs ionotropes transmembranaires sont situés au niveau des synapses neuronales et directement liés à un canal ionique sélectif (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). La liaison d'un agoniste avec le récepteur entraîne l'ouverture de ce canal et l'afflux d'ions dans le neurone et moduler son excitabilité.

Les récepteurs métabotropes sont nommés RCPGs pour Récepteurs Couplés aux Protéines G. Leur rôle est la transduction d'un signal extracellulaire vers l'intérieur de la cellule à travers une cascade de signalisation médiée par une protéine G excitatrice ou inhibitrice dont les conséquences sont complexes : orientations métaboliques selon la somme des messages reçus, expressions géniques avec traductions de nouvelles protéines, etc.

L'apparition des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_R) remonterait à 700-800 millions d'années chez les organismes eucaryotes unicellulaires comme la paramécie. Les récepteurs sérotoninergiques sont conservés tout au long de l'évolution et sont aujourd'hui présents dans de nombreuses espèces (planaire, *C. elegans*, drosophile, humain) (56). Cette origine lointaine expliquerait la très grande diversité de récepteurs. C'est grâce à l'utilisation de sérotonine et de LSD radiomarqués qu'en 1976 fut suggérée l'existence des récepteurs sérotoninergiques dans le cerveau (57).

Le système sérotoninergique du cortex cérébral trouve son origine dans une structure particulière : les noyaux du raphé, situés au niveau du pont et du mésencéphale du tronc cérébral. Les noyaux dorsaux du raphé contiennent des neurones utilisant une grande variété de neurotransmetteurs (GABA, glutamate, dopamine, NO ou peptides) dont 30 à 50% de neurones sérotoninergiques (58). Les noyaux du raphé du tronc cérébral contiennent la totalité des neurones sérotoninergiques du système nerveux central, dont un tiers dans les noyaux dorsaux (59), soit environ 165 000 neurones (60). Ces neurones sérotoninergiques projettent leurs axones dans tout le cerveau (figure 4).

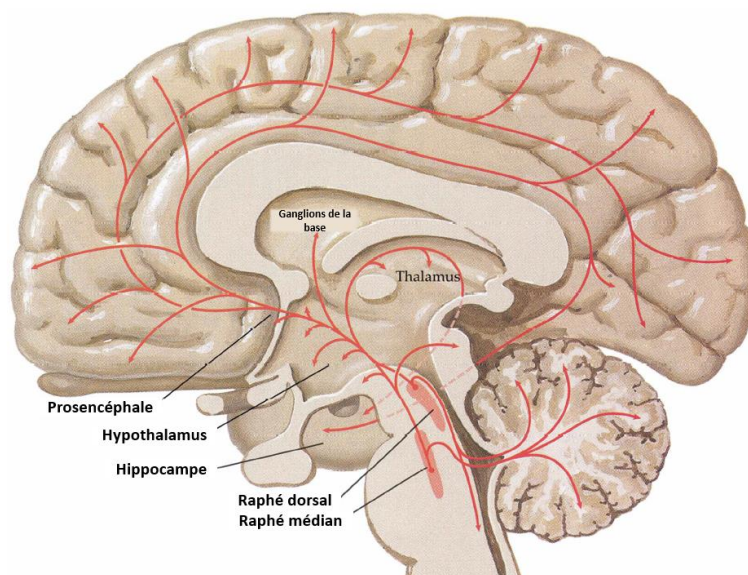


Figure 4 : Représentation schématique du système sérotoninergique central (61)

1.1.3 Biosynthèse de la DMT

La première étape de la biosynthèse de la DMT est une décarboxylation du tryptophane en tryptamine par l'enzyme L-amino acide décarboxylase (AADC). La tryptamine est ensuite méthylée deux fois par l'enzyme indoléthylamine-*N*-méthyltransférase (INMT), associée au donneur de méthyl *S*-adénylméthionine pour former la *N*-méthyltryptamine puis la *N,N*-diméthyltryptamine (DMT) (62). Alternativement, le tryptophane est transformé en sérotonine grâce à l'activité de deux enzymes : la Tryptophane hydroxylase et la 5-hydroxytryptophane décarboxylase (figure 5).

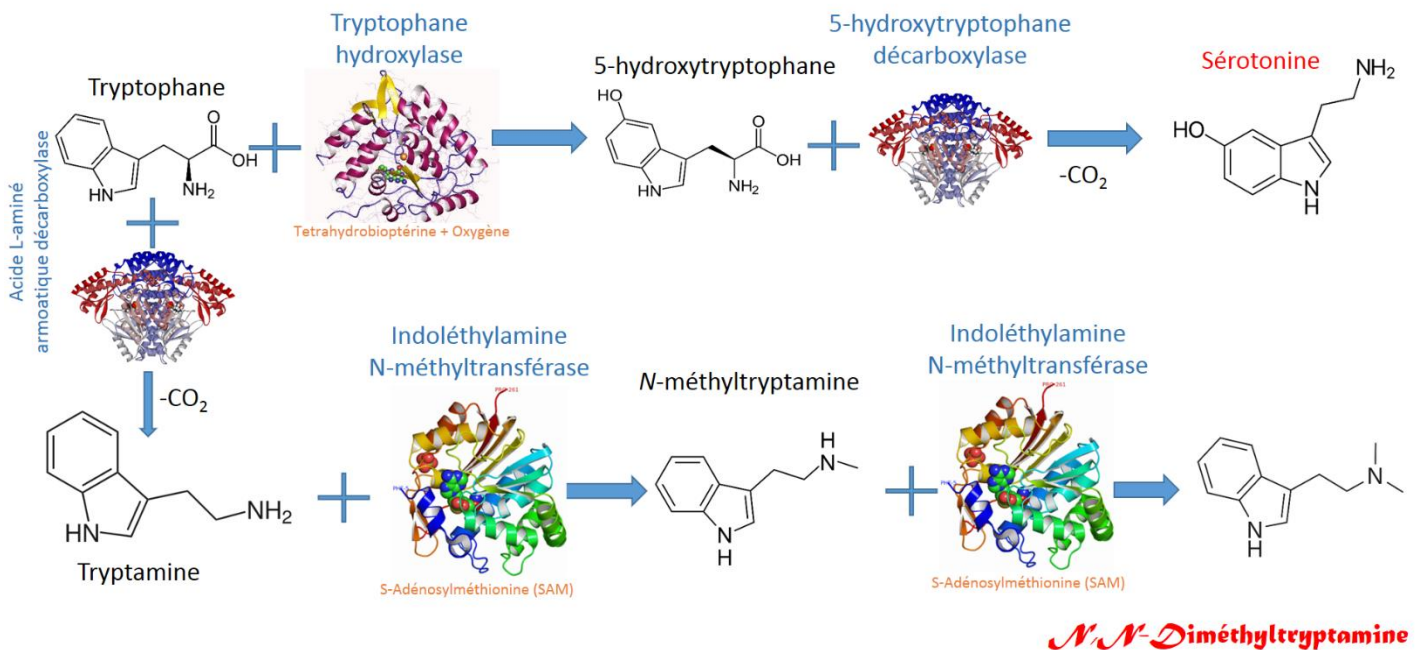


Figure 5 : Schéma représentant la biosynthèse de la DMT et de la Sérotonine à partir du Tryptophane grâce à l'activité des enzymes AADC, INMT, Tryptophane hydroxylase et 5-hydroxytryptophane décarboxylase. Les structures tridimensionnelles des enzymes sont représentées (63) (64)

1.1.4 Présence endogène

La DMT est une substance endogène au corps humain, détectée dans le liquide céphalo-rachidien, le sang et l'urine (63). Elle a également été détectée dans l'épiphyse (64) et le cortex visuel de rat (65). La présence des ARN messagers (ARNm) des enzymes INMT et AADC dans les mêmes neurones chez le rat et la détection des ARNm de l'enzyme INMT dans le cerveau humain suggèrent une production neuronale locale de DMT dans le cerveau des mammifères. Sa concentration est comparable dans le cerveau de rat à celles de la dopamine, noradrénaline et sérotonine (65). Il est possible que la DMT endogène ait un rôle fonctionnel mais lequel ? Cette question reste à l'heure actuelle à élucider.

1.1.5 DMT et espèces végétales

Les enzymes méthyltransferases sont très communes chez les plantes et participent à la diversification de leurs métabolites dont la méthylation confère un gain de propriétés chimiques et activités biologiques (66). Sachant l'universalité du tryptophane, il est probable qu'un grand nombre d'espèces végétales soient capables de synthétiser la *N,N*-diméthyltryptamine.

Certaines en contiennent une quantité détectable, d'autres en contiennent une quantité suffisante pour être préparées et consommées ou pour que l'humain puisse en extraire la molécule. Les espèces végétales répertoriées comme contenant de la DMT appartiennent principalement aux genres *Acacia*, *Anadenanthera*, *Delosperma*, *Desmodium*, *Mimosa*, *Phalaris*, *Psychotria*, *Virola* (67) (68).

Loin d'être une liste exhaustive, voici quelques exemples de plantes consommées pour leurs vertus psychotropes ou médicinales :

- *Diplopterys cabrerana* et *Psychotria viridis* sont ajoutées au breuvage amazonien Ayahuasca selon les régions où il est préparée (69).
- *Anadenanthera colubrina* ou *peregrina* sont utilisées pour préparer le *yopo* ou *cohoba*, poudre à insuffler consommée principalement chez des peuples du bassin de l'Orénoque. Son utilisation ancestrale a tout d'abord été rencontrée chez les Tainos, peuple Arawak des Antilles pré-colombiennes (70) (71).
- *Mimosa hostilis* est traditionnellement employée de plusieurs manières. Elle est appelée *Jurema*, au Nord-Est du Brésil, consommée lors de rituels pour ses vertus visionnaires (72). Elle est également appelée *Tepezcohuite*, « arbre à peau » au Mexique, utilisée comme remède contre les problèmes de l'épiderme (73). L'écorce de ses racines, de par un taux élevé de DMT facile à extraire, est commercialisée sur internet (74). Son habitat naturel se situe dans les forêts semi-tropicales d'Amérique centrale et du nord de l'Amérique du Sud.
- *Acacia confusa* est une espèce native de Taiwan et globalement d'Asie du Sud-Est. Riche en composés phénoliques et flavonoïdes, elle est traditionnellement utilisée en tant que remède contre les problèmes de peau et de circulation sanguine et possède de nombreuses propriétés thérapeutiques (75). Étonnamment, l'utilisation de son écorce pour en extraire la DMT est très récente, possiblement initiée en Australie (76).

La DMT fait aussi partie des alcaloïdes produits chez plusieurs graminées, de la famille des *Poacées*. Par exemple, la Baldingère faux-roseau (*Phalaris arundinacea*), plante herbacée abondante, tenue responsable d'intoxications d'animaux de pâturages à cause d'un autre alcaloïde, la gramine (77). La DMT a également été détectée en infime quantité dans les feuilles d'espèces du genre *Citrus* dont la bergamote, le citron, la mandarine et l'orange (78).

Selon l'ethnopharmacologue Dennis Mckenna :

« *Nature is drenched in DMT* » (« *la Nature est imprégnée de DMT* »).

Avant que le propos soit à nouveau focalisé sur la molécule isolée, il est primordial d'évoquer la manière dont elle est consommée, sans finalement être nommée. Certaines plantes qui contiennent de la DMT sont consommées par des peuples autochtones et participent à leurs façons d'être au monde. L'impact culturel des savoir-faire liés à leur consommation rituelle a maintenant un rayonnement international, avec par exemple, en France, la création de l'exposition au musée du quai Branly « Visions chamaniques. Arts de l'Ayahuasca en Amazonie péruvienne » (79).

1.1.6 Ayahuasca, alcaloïdes et formulations

Ayahuasca est le nom quechua d'une liane et de la décoction dont cette liane est le composant principal. Son nom est traduit par *liane des âmes*, des *esprits* ou des *morts*. La traduction littérale serait plutôt *corde des cadavres*, mais le nom même aurait subi un glissement sémantique depuis *Ayaqhuaska*, « la liane amer » (80). À l'écorce de cette liane, *Banisteriopsis caapi*, peuvent être associées une grande variété de plantes, la plus commune étant *Psychotria viridis*. Les feuilles de cet arbuste sont ajoutées à la préparation.

Il y a 4 principaux alcaloïdes dans le breuvage ayahuasca. Des bêta-carbolines (harmine, harmaline, tétrahydroharmine) qui proviennent de la liane et la DMT qui provient des feuilles de l'arbuste (figure 6). Les bêta-carbolines, comme les tryptamines, dérivent du tryptophane.

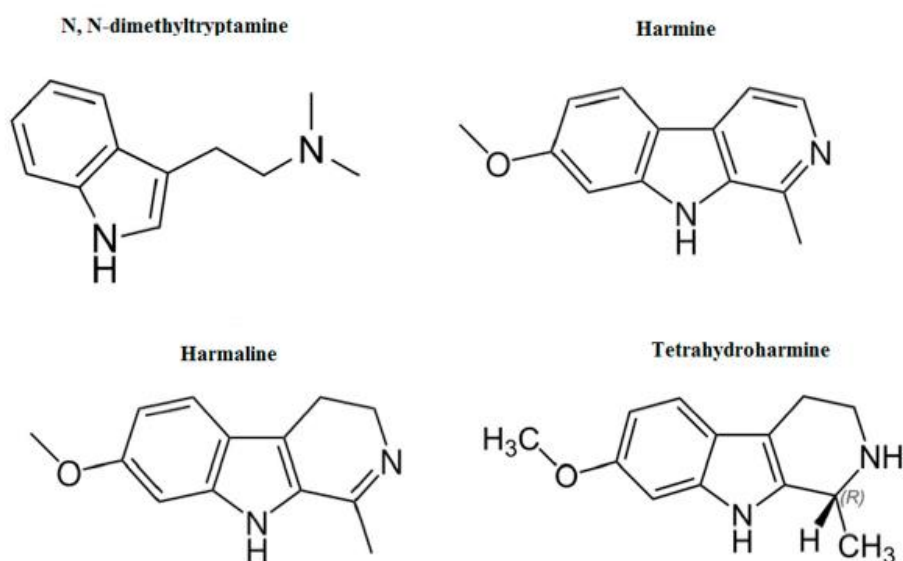


Figure 6 : Structures chimiques des 4 principaux alcaloïdes du breuvage ayahuasca : DMT, Harmine, Harmaline et Tétrahydroharmine (45,81–83)

La DMT a cette particularité d'avoir une biodisponibilité nulle si ingérée seule (84). Elle subit une rapide métabolisation médiée par les enzymes Monoamine Oxydases A (MAO-A) des cellules de la paroi intestinale et du foie, lui barrant l'accès à la circulation générale et donc au système nerveux central. La propriété la plus présentée des β -carbolines est leur fonction d'inhibition des enzymes monoamine oxydases (MAO) pour permettre à la DMT une diffusion tissulaire jusqu'au système nerveux central (SNC) (69). C'est ainsi qu'il y a une synergie pharmacologique entre les alcaloïdes provenant de deux plantes distinctes préparées ensemble pour permettre la survenue des effets psychoactifs de la DMT. Néanmoins, les β -carbolines ne se limitent pas seulement à cette fonction mais ont une activité pharmacologique complexe. Brièvement, leur activité d'inhibition des monoamine oxydases se trouve également au niveau du SNC, suggérant une participation à l'amélioration de l'humeur observée après consommation d'ayahuasca. L'affinité de l'harmine et de l'harmaline pour les récepteurs aux imidazolines pourrait participer à l'amélioration des symptômes liés à la dépression et aux phénomènes liés à la dépendance et la tolérance aux opiacés (85). L'harmine est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine kinase DYRK1A, impliquée entre autres dans le mécanisme de la recapture de la dopamine (85) suggérant un rôle dans la modulation du système de récompense. La surexpression de cette enzyme est également impliquée dans plusieurs pathologies (Alzheimer, cancers) (86). Selon des résultats *in vitro*, les β -carbolines stimulent la prolifération des progéniteurs neuronaux et leur différenciation neuronale (87). De plus, elles ont un effet anti-inflammatoire au niveau des cellules microgliales, effecteurs cellulaires de l'homéostasie cérébrale (88). Les β -carbolines auraient également un rôle intéressant de neuromodulateur par leurs interactions avec les systèmes glutamatergique, GABAergique et cholinergique. Ainsi, grâce à leurs propriétés pharmacologiques, les β -carbolines permettent non seulement à la DMT de pouvoir exercer ses propriétés psychoactives quand elle est consommée par voie orale mais apparaissent participer aux propriétés thérapeutiques du breuvage ayahuasca (89).



Figure 7 : Préparation de la décoction avant mise sur le feu et boisson prête à consommer (90) (91).

Il n'y a pas une recette standardisée de l'ayahuasca. Par exemple, Le peuple Tukano, natif des rivages de grands fleuves et rivières entre le Brésil et la Colombie, prépare le *Yagé*. Des morceaux de liane sont pilés et macérés dans l'eau froide quelques heures avant la cérémonie (92). La préparation la plus répandue est une décoction de plusieurs heures de l'écorce de la liane (*B. caapi*) et des feuilles de l'arbuste (*P. viridis*) jusqu'à réduction (93) (figure 7). La potion finale, liquide noirâtre plus ou moins sirupeux connaît une grande variabilité de concentration en alcaloïdes. La qualité de la matière végétale, la quantité utilisée, le volume d'eau, le temps de décoction ou l'évaporation sont autant de paramètres influençant la puissance du breuvage (tableau 1) (94).

Tableau 1 : Variabilité des taux d'alcaloïdes mesurés dans divers préparations d'ayahuasca par différentes équipes de recherche. THH : Tetrahydroharmine / HME : Harmine / HML : Harmaline (94)

Référence de l'étude	DMT (mg/L)	THH (mg/L)	HME (mg/L)	HML (mg/L)	Nombre d'échantillons	Technique d'analyse
(95)	160-5840	450-5260	450-6250	100-900	20	HPLC-FD
(96)	420-730	210-670	370-830	640-1720	8	GC-NPD
(97)	240	-	340	60	1	GC-MS
(98)	120-3190	1222-11900	910-16000	54-1550	6	LC-MS/MS
(99)	100-1810				7	GC-MS
(100)	402-2070	850-2053	295-2894	28-181	9	HPLC-DAD
(94)	62-340	402-3308	414-1816	44-420	38	LC-MS/MS

Plus de 90 compositions différentes ont été recensées parmi les peuples de la forêt amazonienne (101). Au Putumayo (en Colombie et en Équateur), les feuilles de *Diplopterys cabrerana*, appelée *chaliponga*, sont utilisées à la place de celles de *Psychotria viridis*. Des plantes comme *Nicotiana tabacum*, *Erythroxylum coca*, *Brugmensia spp* peuvent être ajoutées à la décoction. La boisson peut ainsi contenir tryptamines, β -carbolines, nicotine, et alcaloïdes tropaniques. Les plantes utilisées dépendent du guérisseur, de ses connaissances, des plantes disponibles et du but de la cérémonie. Elles modulent les effets, la durée, les propriétés thérapeutiques. Elles peuvent amener des propriétés tonique, purgative, contre certaines maladies, ou encore être ajoutées pour recevoir des enseignements, renforcer les visions, se protéger ou purifier (102).

1.1.7 Descriptions botaniques des deux plantes principales

1.1.7.1 *Banisteriopsis caapi*

Tableau 2 : Classification systématique selon l'APG 2009 (103)

Embranchement	Angiosperma
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Malpighiales
Famille	Malpighiaceae
Genre	<i>Banisteriopsis</i>
Espèce	<i>Banisteriopsis caapi</i>

Banisteriopsis caapi appartient aux *Malpighiaceae*, famille de plantes dicotylédones (tableau 2). Liane géante, elle forme de longues tiges ligneuses ramifiées à l'écorce lisse et brune. Ses feuilles sont pétiolées, larges, elliptiques, opposées sur les rameaux (8 à 18 cm de long, 3,5 à 8cm de large). Les inflorescences sont axillaires, de type ombelle paniculée (figure 8 et 9). Ses ombelles sont de couleur blanche, ou rose pâle à jaune. La floraison de la forme cultivée de *B. caapi* est rare, la forme sauvage fleurit principalement au mois de janvier sous latitude tropicale. Son fruit est une samare, indéhiscent, ailé, de 3 à 5cm de long. Il apparaît entre mars et août (103). Elle prospère dans un habitat au climat tropical et sub-tropical, dans un sol non-inondable et jusqu'à 1500m d'altitude. Elle est répartie dans tout le bassin amazonien, les plaines de l'Orénoque ainsi que sur le versant pacifique de la Colombie, Équateur, Pérou, Bolivie, Brésil et également aux Antilles. (92).



Figure 8 : (à gauche) Lianes de *B. caapi* (104); (à droite); feuilles et inflorescences de *B. caapi* (92)



Figure 9 : Section de la liane *B. caapi* (105)

1.1.7.2 Psychotria viridis

Tableau 3 : Classification systématique selon l'APG 2009

Embranchement	Angiosperma
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Gentianales
Famille	Rubiaceae
Genre	<i>Psychotria</i>
Espèce	<i>Psychotria viridis</i>

Psychotria viridis est un arbuste de la famille des *Rubiaceae* (tableau 3). À l'état sauvage, le tronc peut être très ligneux, en culture, l'arbuste est maintenu à 2 ou 3 mètres de hauteur. Ses feuilles sont longues (jusqu'à 24cm), étroites et ovales, de vert clair à vert foncé. La face supérieure est brillante. Ses fleurs sont blanc-verdâtre, attachées à de longs pédoncules. Ses fruits sont rouges et contiennent de petites graines ovales et réticulées (figure 10). Son habitat naturel est la forêt primaire amazonienne et son climat tropical. Sa culture intensive a étendu son habitat de la Colombie à la Bolivie, jusqu'à l'est du Brésil. Des plantations existent maintenant à Hawaii et au nord de la Californie (92).



Figure 10: *Psychotria viridis*, feuilles et fruits, (106)

1.1.8 Consommations de l'Ayahuasca

L'Ayahuasca joue un rôle spirituel et médicinal majeur parmi un grand nombre de peuples autochtones du bassin amazonien, des plaines du fleuve Orénoque et des basses terres du Pacifique. Ces territoires sont distribués entre le Brésil, le Pérou, l'Équateur, la Colombie, le Venezuela et le Panama. Beaucoup de noms différents existent, une quarantaine sont recensés dont : yagé, caapi, natem, nixi pae⁵. En 1986, au moins soixante-douze peuples étaient comptabilisés consommant traditionnellement ce breuvage (107). Ce serait à l'heure actuelle environ 160 peuples différents recensés dont cette préparation et ses dérivés font partie de leurs coutumes (108).

L'Ayahuasca est utilisée pour rentrer en contact avec le monde des esprits, le monde primordial, le monde des ancêtres. Elle est employée pour explorer l'environnement naturel, sa géographie, sa faune, sa flore. Elle permet aux guérisseurs de diagnostiquer les maladies, trouver leur cause, et y trouver un remède. Il existe également des pratiques d'ensorcellement associées à l'ayahuasca (109). Pour beaucoup de peuples, l'Ayahuasca est une plante enseignante et un être spirituel (107).

Richard Evans Schultes, pionnier de l'ethnobotanique, écrit en 1982 :

« Il est probable qu'aucun autre hallucinogène du Nouveau Monde – même le peyolt – ne modifie la conscience d'une manière qui a été évaluée et interprétée aussi profondément. L'Ayahuasca pénètre véritablement dans tous les aspects de la vie. Il atteint la vie prénatale, influence la vie après la mort, opère pendant l'existence terrestre, joue des rôles non seulement dans la santé et la maladie, mais dans les relations entre individus, villages et tribus, dans la paix et la guerre, à la maison et en voyage, dans la chasse et l'agriculture. De fait, on ne peut citer aucun aspect de la vie ou de la mort, de la veille ou du sommeil, où l'Ayahuasca ne joue pas un rôle vital voire prépondérant. » (107).

En dehors d'un cadre purement autochtone, l'Ayahuasca est consommée dans des cadres variés. Elle est consommée légalement au sein d'églises syncrétiques brésiliennes, principalement Santo Daime et União do Vegetal, créées en 1930 et 1961 respectivement, dont « l'eucharistie » est le partage du breuvage amazonien (110). L'ayahuasca fait partie de l'arsenal thérapeutique du centre de réhabilitation de toxicomanes Takiwasi⁶, fondé par un médecin français dans les années 1990, dont le protocole de soin est basé sur une complémentarité entre médecine traditionnelle amazonienne, psychothérapie (85) et exorcisme catholique (111). La capacité de guérison de l'ayahuasca se trouve non seulement dans ses vertus psychoactives mais également émétique. La purge est perçue comme un nettoyage du corps et de l'esprit. Il existe ainsi une version du breuvage sans DMT, nommée

⁵ Yagé chez les Tukano & Kofan (Ouest du bassin Amazonien, entre Colombie et Équateur) ; Caapi chez les peuples de langue tupi-guarani (Brésil) ; Natem chez les Shuars (Haute Amazonie, entre Pérou et Équateur) ; Nixi Pae chez les Huni Kuin (dans l'état d'Acre, entre Brésil et Pérou (107)

⁶ Takiwasi est un centre thérapeutique pionnier au Pérou. Sa notoriété a participé à la reconnaissance de l'ayahuasca comme patrimoine culturel national par le gouvernement péruvien. À travers sa pratique controversée, le fondateur Jacques Mabit, médecin et guérisseur, propose aux patients admis que leurs comportements pathologiques sont la conséquence d'infestation par des entités malveillantes. La cure proposée vise, à travers le rituel d'ayahuasca, à exorciser et purifier les patients (111)

« purgahuasca » (112).

Reconnue au patrimoine culturel péruvien depuis 2008, l'ayahuasca connaît désormais un phénomène d'expansion internationale, avec la création d'une multitude de centres de guérison « néo-chamaniques » non seulement dans tous les pays dont la forêt amazonienne fait partie du territoire mais aussi jusqu'en Amérique centrale et Amérique du Nord. Il y en aurait plus de 150 autour de la ville d'Iquitos, sur les rivages de l'Ucayali au Pérou, où affluent les voyageurs en quête d'expérience spirituelle et de guérison, phénomène massif du « tourisme chamanique » (113).

1.1.9 Histoire et DMT

L'origine de la connaissance de l'ayahuasca est inconnue. Certains souhaiteraient lui attribuer une utilisation millénaire alors qu'il n'y a pas de preuves archéologiques formelles (114). Selon les preuves actuelles, son emploi daterait de moins de 500 ans (115). L'insufflation nasale de poudre contenant de la DMT serait ancienne. Des graines datant de 1150-1250, ont été trouvées aux Antilles à Porto Rico, récemment identifiées comme appartenant à l'espèce *Anadenanthera peregrina* (71). Parmi les artefacts suggérant une consommation ancienne de *cohoba*, tout un attirail rituel fut découvert lors de fouilles, entre 2008 et 2010, dans une grotte située à 3890 mètres d'altitude au Sud-Ouest de la Bolivie (figure 11). La datation radiométrique indiquerait que ces objets ont traversé 1000 ans d'histoire. Une poche en cuir, deux tablettes à priser décorées de figurines, un tube pour insufflation, deux spatules en os de lama, un bandeau polychrome tissé et une poche confectionnée à partir de trois groins de renard ont été découverts (figure 9). Cette poche a révélé son contenu grâce à la spectrométrie de masse : bufoténine, cocaïne, harmine et diméthyltryptamine. Ces substances psychoactives proviennent de plantes prospérant dans des régions distinctes, suggérant des connaissances botaniques avancées à cette époque. Leur découverte indique une utilisation ancestrale de ces substances modifiant la conscience, durant la civilisation Tiwanaku, précédant la domination Inca (116).

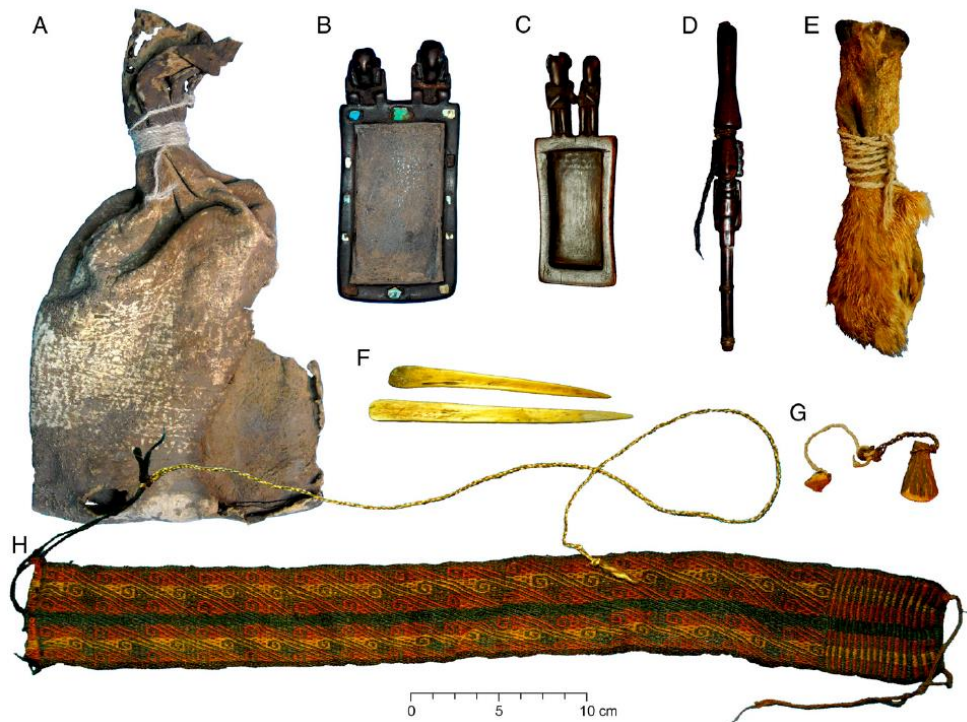


Figure 11 : Attirail rituel : (A) poche en cuir, (B) et (C) tablettes à priser, (D) tube pour priser (E) Poche faite de museaux de renards, (F) spatules en os de lama, (G) morceaux de végétaux attachés par de la laine (H) bandeau polychrome (116)

1.1.9.1 Premier contact occidental

Le premier occidental ayant officiellement écrit à propos de l'utilisation traditionnelle de DMT est le moine Ramon Paul entre 1494 et 1498. Il vécut avec les Tainos aux Antilles, et observa leur rite de consommation du *cohoba*, l'insufflant par les narines pour communiquer avec le monde des esprits (117). La première mention de l'ayahuasca provient d'un missionnaire jésuite, Pablo Maroni, après son expédition en Amazonie péruvienne en 1737, dont le récit ne sera publié qu'en 1889 (118). De nombreux botanistes et anthropologues ont succédé à ces pionniers, dont les écrits témoignent d'une consommation rituelle répandue de psychoactifs présents dans les milieux naturels en Amérique du Sud mais plus globalement sur tout le continent américain. Dans leur livre « *Plants of the Gods* », le botaniste Richard Evans Schultes et le chimiste Albert Hofmann présentent de nombreuses pratiques culturelles et religieuses organisées autour de la consommation de plantes psychoactives (102). Auteur prolifique, l'ethnobotaniste Jonathan Ott a entre autre écrit à propos de l'utilisation de la voie nasale et des poudres à insuffler utilisées en contexte rituel, à base de tabac ou de plantes contenant des tryptamines (70). L'anthropologue Christian Rätsch nous lègue un trésor de connaissances à propos de l'ethnopharmacologie des plantes psychoactives (92).

1.1.9.2 Première synthèse et premières extractions

C'est en 1931 que la première synthèse de la DMT est rapportée par un chimiste focalisé un tout autre sujet : la structure d'un alcaloïde toxique proche de la strychnine (119). Cette première mention est naïve des propriétés psychotropes de la DMT. Il n'y a aucune intention d'expérimentation lors de ces travaux. En 1946, le chimiste et microbiologiste Oswaldo Gonçalves de Lima s'intéresse au *vinho de Jurema*, boisson préparée à partir de l'écorce de racines de *Mimosa hostilis*. Il en extrait une substance qu'il nomme « nigerine ». Cette substance sera identifiée en 1959 comme étant la même que celle isolée des graines d'*Anadenanthera peregrina* en 1955 : la *N,N*-Diméthyltryptamine. (101).

1.1.9.3 Premières expérimentations de la DMT

En 1955, le psychiatre et chimiste hongrois Stephen Szára souhaite participer à la compréhension de la biochimie sous-jacente aux pathologies mentales. On commence à cette époque à traiter les patients schizophréniques à la chlorpromazine, le largactil, premier médicament antipsychotique (120). Dix ans auparavant, Albert Hofmann découvrait le LSD (121) et en 1954, des psychiatres dont Humphrey Osmond (ayant façonné le terme *psychédélique*) postulent une théorie concernant l'existence d'un agent biochimique responsable de la schizophrénie et proche de la sérotonine (122). Szára espère à ce moment développer une substance psychotomimétique, identifier une « *schizo-toxine* » (84), tester l'hypothèse selon laquelle une substance pourrait être responsable des symptômes de la schizophrénie. Sandoz refuse de lui envoyer du LSD, la Hongrie étant de l'autre côté du rideau de fer. Il s'intéresse alors à un article à propos du contenu en alcaloïdes du *yopo*, préparé à base de graines d'*A. peregrina* (123) contenant plusieurs tryptamines dont la DMT à l'activité psychotrope est encore inconnue. Une dernière et non des moindres influences des futurs travaux de Szára, fut le livre d'Aldous Huxley écrit en 1954 : Les Portes de la Perception. L'ouvrage fut par la suite une influence majeure de la genèse de la contre-culture américaine mais également de la psychiatrie et du lien entre santé mentale et psychédéliques.

Stephen Szára obtient 20 grammes de DMT en suivant une méthode de synthèse des tryptamines (124) et se propose volontaire, suivant certaines précautions après l'expérience d'Albert Hofmann et la dose historique (et héroïque) du *Bicycle Day* (250µg de LSD, reconnue a posteriori comme une forte dose (125).

Szára commence donc avec 0.250 mg de DMT par voie orale jusqu'à 10mg/kg sans ressentir le moindre changement jusqu'à ce que lui soit suggéré que le mode d'administration fait peut-être défaut. Il continue alors avec une injection intramusculaire de 30 mg (0.4 mg/kg), ses pupilles se dilatent et des formes géométriques apparaissent derrière ses paupières. Il continue avec une dose de 75 mg (1 mg/kg) et ressent les premiers effets sur le système autonome : picotements, tremblements, légère nausée, augmentation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque. Il ressent enfin les premières modifications de la perception, des motifs orientaux, brillants et colorés apparaissent. Il vient de découvrir les propriétés psychoactives de la DMT

Un premier essai clinique voit le jour à Budapest, avec 30 volontaires et une injection de 0.7 mg/kg en intramusculaire, principalement des médecins de l'hôpital dans lequel l'essai est conduit. Les effets se font ressentir 2 à 5 minutes après l'injection, et durent de 30 à 60

minutes. Les effets sont décrits comme similaires à ceux du LSD ou de la mescaline : modifications visuelles, changements d'humeur (euphorie ou anxiété), difficulté à s'exprimer.

Stephen Szára continue sa carrière aux États-Unis au NIH (*National Institute of Health*) en explorant les liens entre tryptamines et santé mentale. Il écrit en 1967 que le modèle de psychose pharmacologiquement induit est limité, que l'écart entre l'échelle moléculaire et l'expérience subjective ne peut être simplement appréhendé par une approche uniquement biochimique et pharmacologique. Il explicite sa pensée à propos des résultats contradictoires de son époque en parlant de trois types de personnalité de sujets : le *psychotique*, chez qui l'administration d'un *psychotomimétique* exagère des symptômes préexistants ; la personnalité *borderline*, chez qui une utilisation hors contexte encadré et préparé, risque la psychose et le volontaire psychologiquement stable non averti de l'effet potentiel de la substance (LSD, DMT, psilocybine), chez qui se développe une psychose temporaire, justifiant l'utilisation du terme « psychotomimétique » pour désigner cette classe de composés.

En revanche, chez le volontaire sain, supervisé et clairement informé des effets potentiels de la substance, l'expérience est alors différente en fonction de l'orientation de la thérapie prodiguée. La thérapie psychédélique et l'utilisation d'une haute dose provoque une expérience mystique. La thérapie psychoanalytique, avec des doses modérées sur plusieurs sessions permet de faire remonter à la surface des émotions et souvenirs d'enfance réprimés (126).

« We cannot put blame on drugs; we can only put blame on the manner and the ways they are being used. It is my belief that it would be most unfortunate if we were to permit undue hysteria to destroy a valuable tool of science and evaporate an eventual hope for the many hopeless » (126)

« Nous ne pouvons blâmer les drogues ; nous pouvons seulement blâmer la manière dont elles sont utilisées. Je crois qu'il serait très malheureux de permettre à une hystérie excessive de détruire un outil scientifique précieux et de faire disparaître un espoir éventuel pour les nombreuses personnes sans espoir »

Concernant le modèle de schizophrénie et le rôle de la DMT en tant que « psychotomimétique », les preuves sont insuffisantes pour que cette théorie soit reconnue (127). La conclusion d'une synthèse interdisciplinaire indique que certaines caractéristiques semblent être communes entre la phénoménologie de l'expérience psychédélique et celle du spectre schizophrénique mais que ces états sont résolument distincts (128).

1.1.9.4 Premier essai clinique – Rick Strassman

En 1990, Rick Strassman, psychiatre à l'université de New Mexico, réussit à obtenir les autorisations nécessaires auprès de la FDA (*Food and Drug Administration*), pour conduire une étude clinique chez 60 volontaires sains et étudier les effets de la DMT par intraveineuse sur le système nerveux autonome, endocrinien, cardiovasculaire (129), les effets subjectifs (130) ainsi que la tolérance à la substance (131). Il publie son livre phare *DMT : The Spirit Molecule* en 2001. Un documentaire du même nom est sorti en 2010. D'après ses travaux, Il façonne ensuite la *Hallucination Rating Scale*, comportant 126 items répartis en 6 catégories, développée d'après les retours d'expérience de 19 psychonautes expérimentés (132). Les six catégories sont : *Somesthésie* (effets intéroceptifs, viscéraux, cutanés/tactiles), *Affect* (réponses émotionnelles/affectives), *Perception* (expériences visuelles, auditives, gustatives et olfactives), *Cognition* (Modification des processus ou du contenu de la pensée), *Volition* (changement dans la capacité à interagir volontairement avec soi, l'environnement ou certains aspects de l'expérience), et *Intensité* (force des différents aspects de l'expérience). Les sujets sont invités à répondre aux items juste après la session, choisissant un score de 0 à 4.

1.1.10 Modes d'administration de la DMT

Il existe différentes voies d'administration. L'ayahuasca se boit (107), la cohoba s'insuffle (70) (figure 12). La DMT, sous forme de cristaux extraits de l'écorce de racine de *Mimosa hostilis* ou *Acacia confusa* peut être vaporisée et inhalée. Il existe également un mélange de plantes à fumer, la « changa », composée de diverses plantes, d'IMAO et imprégnée de DMT (figure 13) (76). La composition de la changa varie selon celui qui la confectionne. Une formulation classique est constituée de feuilles de menthe, passiflore, molène, calendula, lotus bleu et feuilles de *B. caapi*, imprégnées de DMT.



Figure 12 : (à gauche) Photographie illustrant une invitation à boire l'ayahuasca (133) ; (à droite) Richard E. Schultes recevant la cohoba, Mai 1952 (134)



Figure 13 : (A) Feuilles et inflorescence de *Mimosa hostilis* ; (B) écorce de racines de *Mimosa hostilis* ; (C) Cristaux de DMT extraits de *Mimosa hostilis* (+ autres alcaloïdes et acides gras donnant cette couleur jaune) ; (D) Mélange de plantes à fumer « Changa » (135)

En contexte clinique, pour une maîtrise précise de la dose administrée, la DMT est préparée sous forme de solution aqueuse de chlorhydrate ou de fumarate de DMT. La DMT a été étudiée en bolus par voie intraveineuse pour étudier ses effets physiologiques et subjectifs (136) et plus récemment pour étudier les corrélats neuronaux de l'expérience induite (137) (138) ou caractériser ses paramètres pharmacocinétiques (139). L'infusion par intraveineuse est possible avec la DMT car elle répond aux critères nécessaires pour cette voie d'administration, entre autres : une rapidité d'apparition des effets, une courte durée d'action, une absence de tolérance, une clairance élevée et pas de métabolites actifs (140).

1.1.11 Propriétés physico-chimiques

La *N,N*-diméthyltryptamine est une simple et petite molécule. Sa formule brute est $C_{12}H_{16}N_2$. Sa dénomination chimique systématique IUPAC est 2-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-diméthylethanamine. Le poids moléculaire de sa base libre est de 188,27 g/mol. Elle est hydrophobe/lipophile, avec un $\log P=2,5$. Elle se présente sous forme de cristaux à température ambiante. Son point de fusion se situe vers 46°C, son pK_a est de 8.68. Elle est soluble en solution d'acide acétique dilué et acides minéraux dilués. Elle est toujours soluble en milieu aqueux acide car l'amine se protone pour faire un sel. La base libre est soluble dans les alcools, l'acétone, l'acétate d'éthyle, les solvants chlorés et l'éther. Le chlorhydrate et le fumarate de DMT sont deux sels solubles dans l'eau. Le Fumarate de DMT est la principale forme utilisée en solution pour les formes injectables. Ce sel est également bien plus stable dans le temps que la base libre, apte à être conservé sur une longue période. Les sels d'amine sont toujours plus stables dans le temps car l'amine s'oxyde par son doublet pour donner du dioxyde d'azote (NO_2). Sous forme de sel, le doublet est piégé avec l'acide donc il ne peut s'oxyder. Concernant les liaisons hydrogène, la DMT peut en donner une et en accepter une (141).

Tableau 4 : caractéristiques physico-chimiques de la DMT

<i>N,N</i> -diméthyltryptamine		
Numéro (Chemical Abstract Service)	CAS	61-50-7
Nom UICPA		2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)- <i>N,N</i> -diméthylethanamine
Formule brute		$C_{12}H_{16}N_2$
Masse molaire (g/mol)		188,27
Point de fusion (°C)		46
LogP		2.5
pKa		8.68

1.1.12 Pharmacocinétique

1.1.12.1 Administration

Les paramètres pharmacocinétiques de la DMT sont dépendants de la voie d'administration. Trois voies sont succinctement présentées ici : la voie orale sous forme d'ayahuasca, en bolus intraveineux et en perfusion intraveineuse :

Une étude faisant partie du *Hoasca project* a mesuré les paramètres pharmacocinétiques lors d'une prise d'ayahuasca (soit 35.5 ± 5.3 mg de DMT) chez 14 volontaires (142). D'après leurs résultats, la concentration plasmatique maximale de DMT de $15,8 \pm 4.4$ ng/mL, est atteinte en moyenne après $T_{max} = 107$ minutes $\pm 32,5$, avec une demi-vie plasmatique $t_{1/2} = 259.4$ minutes ± 207.2 et une clairance plasmatique $CL = 16.4 \pm 9.6$ (L/min). Leurs résultats indiquent une variabilité importante entre les individus.

En bolus IV (dose de 0.4mg/kg), les effets sont ressentis quasiment instantanément, avec une concentration plasmatique maximale variable entre 32 et 204 ng/mL mais un $T_{max} = 2$

minutes, (129), uniforme entre les participants et la dose administrée (137). Les effets sont totalement dissipés 30 minutes à 1 heure après la dose injectée.

La clairance plasmatique après bolus IV est très élevée $CL = 26L/min$ (139)

La DMT a récemment été étudiée selon différents protocoles en perfusion IV. Une de ces études a consisté en une perfusion de 10 minutes chez 4 cohortes (9 ; 12 ; 17 et 21.5mg de DMT). Dans cette étude, chaque dose était administrée en deux phases. Par exemple, pour le groupe recevant la dose la plus élevée (21,5mg), une dose de 6mg était infusée sur 5 minutes puis 15.5mg sur 5 minutes. D'après leurs résultats, le temps de demi-vie plasmatique de la DMT est rapide $t_{1/2} = 10$ à 12 min, cohérent avec sa rapide métabolisation par les enzymes MAOs largement distribuées dans les tissus. Si les auteurs de l'étude rapportent également une grande variabilité interindividuelle entre les concentrations maximales, le T_{max} se situe vers 10 minutes, correspondant à l'arrêt de la perfusion. Il est possible que la clairance très rapide de la DMT participe à cette variabilité limitant la justesse des prélèvements (143).

1.1.12.2 Distribution

La DMT est non-ionisée à pH sanguin. Grâce à son caractère lipophile et sa petite taille, elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE). La DMT peut également traverser la BHE par transport actif (140).

Consommée sous forme d'Ayahuasca, le volume de distribution de la DMT est élevé $>1000 L$ (144). Elle se lie faiblement aux protéines plasmatiques, cohérent avec une cinétique et clairance rapides. D'après un modèle pharmacocinétique à deux compartiments, le volume de distribution central est $V_c = 221 L$ et le volume de distribution périphérique $V_p = 59 L$ (139).

En perfusion IV, son volume de distribution à l'état d'équilibre est élevé ($\pm 400L$). Il n'y a pas d'association entre l'indice de masse corporelle et paramètres pharmacocinétiques, l'administration d'une dose fixe est préférable et beaucoup plus simple en pratique (143).

1.1.12.3 Métabolisation

Ingérée seule, la DMT est majoritairement métabolisée par les mono-amine oxydases (MAOs) produites par les entérocytes de la paroi intestinale et les hépatocytes du foie. Elle est ainsi transformée en un métabolite non psycho-actif : l'acide 3-indole acétique⁷ (figure 14) (146).

⁷ Il est passionnant de noter ici que l'acide 3-indole acétique est une phytohormone ubiquitaire : l'Auxine (figure 11). Ses rôles sont nombreux chez les espèces du règne végétal : croissance et sénescence, réponse face aux pathogènes et stress abiotique, abscission des feuilles et formation des fruits, gravitropisme et phototropisme (145).

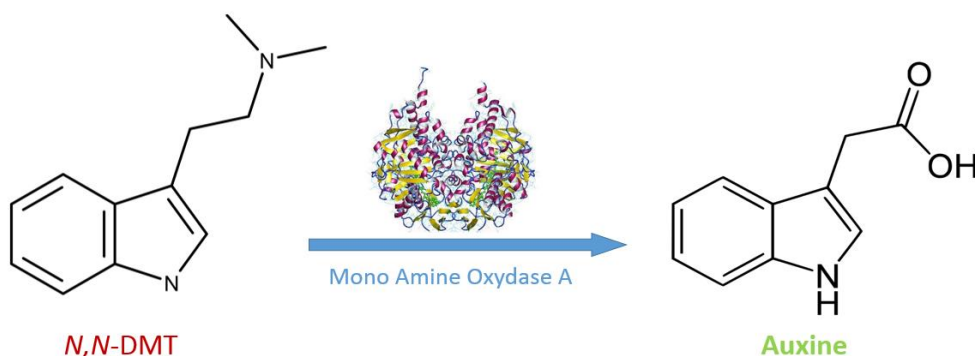


Figure 14 : Représentation schématique de la désamination oxydative opérée par l'enzyme Mono Amine Oxydase transformant la DMT en Auxine (45,147,148)

La DMT peut suivre un métabolisme de phase I au niveau hépatique : elle est *N*-oxydée par les cytochromes P450, isoenzymes 2D6 et 2C19 (143). Cette voie métabolique est cependant moins efficace et plus lente que la désamination oxydative médiée par les MAOs. D'autres voies de métabolisation mineures sont également décrites : *N*-déméthylation et cyclisation (149). La durée d'action de la DMT est ainsi bien plus élevée quand sa métabolisation par les MAOs est inhibée par les bêta-carbolines présentes dans l'ayahuasca.

En perfusion IV, la DMT est principalement métabolisée par les MAO-A largement distribuée dans les tissus (143). Les concentrations plasmatique et urinaire de la DMT inchangée sont faibles en comparaison aux doses administrées (150).

1.1.12.4 Excrétion

En perfusion IV, la clairance plasmatique de la DMT est de 27,9 L/min. Largement supérieure au flux sanguin hépatique de 1,45 L/min, cela indique une métabolisation principalement par les MAO tissulaires et non par les enzymes hépatiques (CYP2D6 et CYP2C19) (143). La DMT est excrétée par voie rénale, éliminée principalement sous forme de métabolites : acide 3-indole acétique et O-DMT (144).

1.1.13 Pharmacodynamie

La DMT peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques 1A, 1B, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C, 6 et 7 (151). Elle a également une affinité non négligeable pour les récepteurs TAAR-1 et SIGMA-1. Les récepteurs 1B et 1D sont impliqués dans la vasoconstriction de certains vaisseaux sanguins intracrâniens. Les triptans, appartenant à la classe thérapeutique des antimigraineux, sont agonistes des récepteurs 1B et 1D et indiqués contre la crise migraineuse et l'algie vasculaire de la face (152). Bien que peu d'études existent à ce sujet, il est possible que les psychédéliques classiques soient efficaces contre les symptômes de ces deux conditions pathologiques (153). Les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ sont impliqués dans l'apprentissage, la mémorisation, la plasticité et la cognition. Cependant, aucuns travaux n'ont été réalisés concernant l'intérêt de l'affinité de la DMT pour ces récepteurs. L'implication de l'ensemble des récepteurs sérotoninergiques n'est pas abordée ici, les publications à ce sujet étant éparées.

Tableau 5 : Affinités de la DMT pour les récepteurs sérotoninergiques

Récepteur	K _i (nM)	Récepteur	K _i (nM)
5-HT _{1D}	39	5-HT ₇	206
5-HT _{2A}	127	5-HT _{2C}	360
5-HT _{1B}	129	5-HT ₆	464
5-HT _{1A}	183	5-HT _{1E}	517
5-HT _{2B}	184	5-HT _{5A}	2135

1.1.13.1 5-HT_{2A}

Le 5-HT_{2A} est le récepteur sérotoninergique neuronal auquel on attribue une activité majeure dans les effets induits par les psychédéliques classiques ainsi que leurs potentiels bénéfices thérapeutiques (132). Le 5-HT_{2A} est un récepteur couplé à une protéine G_q excitatrice. Le 5-HT_{2A} ne se désensibilise pas à la DMT dans le temps (154). Cette propriété pourrait alors expliquer l'absence de tolérance chez le sujet humain (131). Il est hautement exprimé dans le cortex (155), le striatum, l'hippocampe, les amygdales (149) mais également dans le claustrum (156). Il est exprimé à la surface des neurones pyramidaux de la couche V profonde du cortex (157). Via le 5-HT_{2A}, la DMT augmente la fréquence et l'amplitude des courants excitateurs post-synaptiques de ces neurones corticaux. Le récepteur 5-HT_{2A} joue un rôle central dans la survenue des modifications visuelles induites par la DMT (158). L'activation du 5-HT_{2A} par la DMT ou la psilocine est une condition nécessaire mais non suffisante pour expliquer la survenue des effets visuels intenses associés à ces molécules. D'autres substances comme la DET, le DiPT, la MDMA sont agonistes du 5-HT_{2A} mais ne sont pas connues pour développer des effets visuels comparables (141).

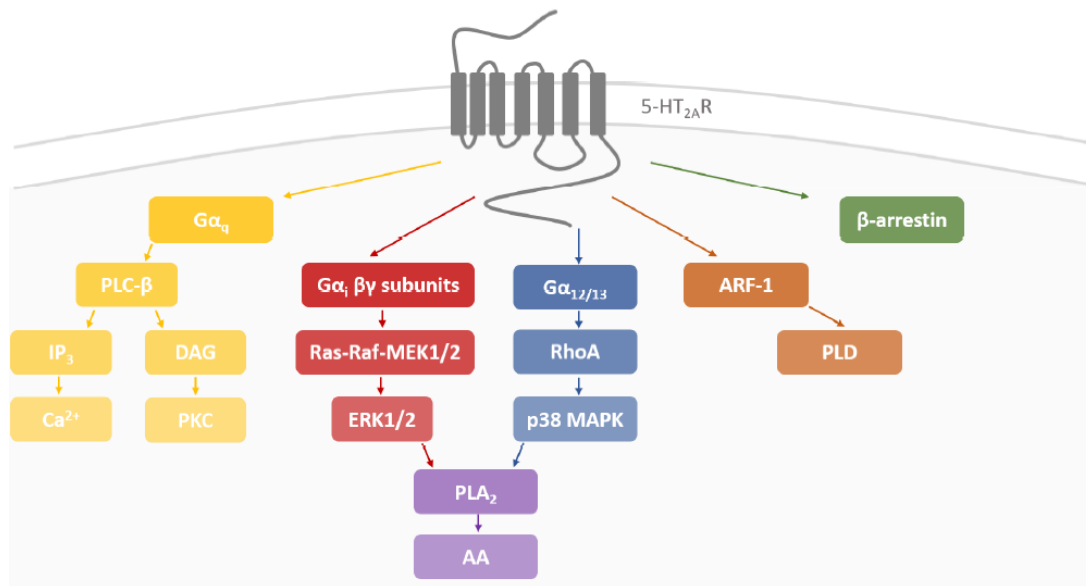


Figure 15 : Représentation schématique de la multitude de voies de signalisation intracellulaires engagées par l'activation du 5-HT_{2A}R

Les signaux intracellulaires et mécanismes induits par l'activation du 5-HT_{2A}R sont complexes (figure 15) (159). Les cascades de signalisation empruntées par le signal transmis par le 5HT_{2A} sont :

- La voie de la Phospholipase C (PLC) : elle entraîne l'hydrolyse de lipides membranaires pour générer de l'inositol triphosphate (IP₃) qui engendre une augmentation du calcium intracellulaire (Ca²⁺), responsable de la dépolarisation de la membrane neuronale et transmission du potentiel d'action (PA). Le deuxième effet engendré est la génération de diacylglycerol, activant un second messager : la protéine kinase C (PKC), responsable de la réponse physiologique du neurone dont la modulation de son excitabilité.
- La voie de la phospholipase A2 est également engagée, entraînant la production d'acide arachidonique (149).

La voie des β-arrestines, indépendante des protéines G, est également impliquée dans la réponse intracellulaire du récepteur 5HT_{2A}. Son rôle est double, désensibilisation par endocytose des récepteurs transmembranaires et transmission de signaux à certains effecteurs intracellulaires, indépendamment des protéines G (160).

1.1.13.2 5-HT_{2C}

Ce récepteur est également couplé à une protéine G_q et implique des cascades de signalisation similaires à celles du 5HT_{2A}. Néanmoins, il se désensibilise dans le temps après activation répétée par la DMT. Dans l'étude de Smith et ses collègues, les essais in vitro avec des fibroblastes exprimant les deux récepteurs (5HT_{2a} et 5-HT_{2c}) démontrent clairement le caractère agoniste de la DMT vis-à-vis des deux récepteurs. Ils démontrent également qu'une des réponses intracellulaire mesurée : l'hydrolyse des phosphoinositides, se stabilise après 30 minutes pour le 5-HT_{2c} et continue de croître après 60 minutes pour le récepteur 5-HT_{2A} (154).

1.1.13.3 Sigma-1

Le récepteur Sigma-1 est une protéine initialement retrouvée dans les cellules, au niveau du réticulum endoplasmique. Elle exerce une fonction de chaperonne transmembranaire, à l'interface entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Elle a la possibilité de se transloquer, après activation, vers d'autres compartiments cellulaires. Elle jouerait un rôle important dans la régulation du Calcium (Ca^{2+}) entre ces deux organelles. Le calcium mitochondrial ayant un rôle central dans la production énergétique, Sigma-1R serait impliqué dans la survie cellulaire. Ce récepteur est distribué dans tous les tissus de l'organisme et sa séquence est hautement conservée entre les mammifères, suggérant un rôle fondamental de cette chaperonne dans les systèmes vivants (161). Au niveau du cerveau, on le retrouve dans les neurones, la microglie et les astrocytes (162). Le récepteur Sigma-1 module l'activité d'un large panel d'entités moléculaires telles que canaux ioniques, canaux voltage-dépendants, récepteurs métabotropiques et kinases.

L'un des mécanismes proposés, auquel participerait Sigma-1R, serait la stabilisation de l'homéostasie protéique. L'une des caractéristiques principales des maladies neurodégénératives serait l'agrégation protéique. Différents modèles de maladies neurodégénératives montrent que l'activation du récepteur Sigma-1 réduit l'agrégation des protéines. Le récepteur Sigma-1 est une cible thérapeutique de choix (163).

Le premier agoniste endogène ayant été proposé et testé est la *N,N*-diméthyltryptamine. Plusieurs essais *in vitro* et modèles murins suggèrent le rôle endogène de la DMT à activer le récepteur Sigma-1 (164). Son affinité modérée pour le Sigma-1R (14 μ M) ne révèle pas d'informations concernant son utilité en tant qu'agoniste endogène (165). Néanmoins, il est probable que la DMT en tant qu'agoniste exogène puisse exercer son impact physiologique en partie grâce à sa liaison avec le SIGMA-1R et avoir des propriétés de protection neuronale.

1.1.13.4 TAAR-1

Le récepteur TAAR1 pour « Trace Amine-Associated Receptor 1 » se trouve sur la membrane présynaptique des neurones monoaminergiques (dopamine, noradrénaline, sérotonine). Il est particulièrement présent dans le système limbique, dont certaines régions sont impliquées dans la régulation de l'humeur, l'attention, la mémoire, le peur et l'addiction (166). Ce récepteur est une cible thérapeutique potentielle dans le traitement des troubles de l'humeur car TAAR1 est impliqué dans les mécanismes de la récompenses et les fonctions cognitives (167). La *N,N*-diméthyltryptamine est un agoniste du TAAR1 (168). Peu de données scientifiques supplémentaires existent concernant le rôle de TAAR1 dans les effets induits par la DMT ou de son rôle concernant la DMT endogène.

La première partie de cette thèse expose des connaissances scientifiques à propos de la DMT, ci-après de la psilocybine et la psilocine. Une fois avoir réussi à faire abstraction de leur statut légal réducteur de « substances illicites », la DMT et la Psilocybine sont des objets d'étude passionnants pour l'esprit humain. À travers la méthode scientifique, la contribution de nombreuses disciplines, ici l'anthropologie, la biologie (végétale, animale, cellulaire), la chimie et la pharmacologie, permet de raconter une histoire, un ensemble d'éléments cohérents à différentes échelles, temporelle ou spatiale. La construction du récit scientifique permet de comprendre, d'essayer de cerner les choses, de mettre en lumière les travaux de pionniers, de chercheurs passionnés par leur objet d'étude. La seule arme contre l'ignorance est la connaissance.

1.2 Psilocybine

1.2.1 Phylogénie

Les champignons font partie du monde eucaryote. Ils sont membres du super règne *Opisthokonta* du clade des Unikontes, signifiant que tous les organismes de ce règne ont évolué depuis un ancêtre commun aquatique se déplaçant à l'aide d'un flagelle propulseur (169). C'est pendant la période du Sténien, il y a 1 120 millions d'années, que vécut le dernier ancêtre commun aux membres du groupe taxonomique *Holozoa* et celui des *Holomycota*. Les *Eumycètes*, le règne des Fungi, les « vrais champignons » par opposition aux organismes fongiformes, sont des organismes présentant une paroi durant tout, ou tout du moins la majeure partie de leur cycle cellulaire. Cette paroi contient de la chitine et des glucanes. Les espèces qui nous intéressent ici font partie du sous-règne *Dikarya*, clade reflétant la synapomorphie présumée des hyphes dicaryotiques. Ce sous règne comporte deux embranchements : les Ascomycètes et les Basidiomycètes. Le premier contient environ deux tiers des espèces de champignons décrites, leurs méiospores sont produites à l'intérieur d'un sac : l'asque. Chez les basidiomycètes, les méiospores sont externes, à l'extrémité d'une structure particulière : la baside.

Il existe environ 30 000 espèces décrites dans le phylum *Basidiomycota* (170). Il comporte une grande diversité d'organismes macro- et microscopiques. Il inclut des saprotrophes de la litière du sol, du bois, des parasites des conifères, des plantes à fleurs ou d'autres champignons, ainsi que des organismes formant des symbioses avec d'autres organismes comme les ectomycorhizes associées aux plantes ou aux lichens (171). Certaines espèces de ce phylum sont même adaptées à l'eau douce ou à la vie marine.

Il y a trois lignées chez les Basidiomycètes, dont celle des *Agaromycotina*. La plupart des espèces de cette lignée produisent des carpophores (ou sporophores), nécessaires à leur reproduction sexuée. Ces « macromycètes » sont visibles à l'œil nu et passionnent les humains mycophiles. Ces champignons sont pour la plupart saprophytes, recyclant la matière organique végétale. Quatre classes sont maintenant reconnues sur la base de données moléculaires dont les Agaricomycètes (172). Ce groupe monophylétique comprend une vingtaine d'ordres, une centaine de familles, soit environ 1 100 genres et 21 000 espèces. Parmi les deux sous-classes importantes, il y a celle des *Agaricomycetidae*, celle-ci se divise en

5 ordres, dont les *Boletales* regroupant environ 1 300 espèces et celui des *Agaricales*, 13 000 espèces. L'ordre des *Agaricales* compte parmi ses membres le champignon de Paris, *Agaricus bisporus*, les amanites, telle que *Amanita muscaria*, très fréquente dans nos forêts alpines, et les genres comprenant les champignons produisant de la psilocybine.

Plus de 10 genres différents contenant des espèces produisant de la psilocybine sont maintenant identifiés dont *Conocybe*, *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Pluteus*, *Stropharia* et *Psilocybe* (Guzmán et al., 2000). Le genre *Psilocybe* contient la majeure partie des espèces identifiées produisant la psilocybine et substances apparentées (tableau 6).

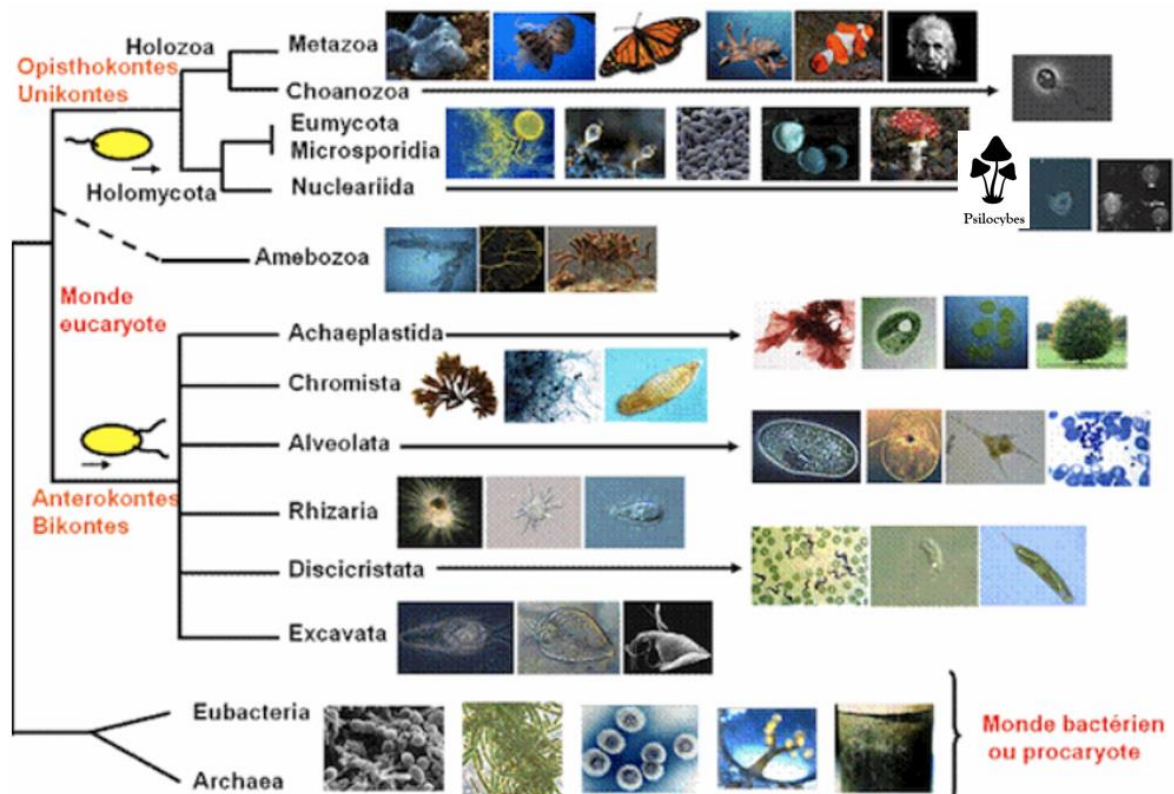


Figure 16 : Phylogénie [Source : <https://www.univ-brest.fr/esiabscientifique/Mycologie/Classification>], consulté en janvier 2021]

Tableau 6 : Classification du genre *Psilocybe*

Règne	Fungi
Division	<i>Basidiomycota</i>
Classe	<i>Agaricomycetes</i>
Sous-classe	<i>Agaricomycetidae</i>
Ordre	<i>Agaricales</i>
Famille	<i>Strophariaceae</i>
Genre	<i>Psilocybe</i>

1.2.2 Champignons à psilocybine

Les espèces de champignons produisant de la psilocybine sont nombreuses. Elles sont comptabilisées là où il y a des mycologues, la liste est donc évolutive. En 2000, il y avait 186 espèces répertoriées appartenant à 14 genres différents, la majorité appartenant au genre *Psilocybe* (Tableau 7) (173).

Tableau 7 : Nombre d'espèces de champignons à psilocybine répertoriées selon leur genre (173)

Genre	Nombre d'espèces répertoriées
<i>Agrocybe</i>	1
<i>Conocybe</i>	4
<i>Copelandia</i>	12
<i>Galerina</i>	1
<i>Gerronema</i>	2
<i>Gymnopilus</i>	14
<i>Hypholoma</i>	6
<i>Inocybe</i>	6
<i>Mycena</i>	1
<i>Panaeolina</i>	4
<i>Panaeolus</i>	13
<i>Pluteus</i>	6
<i>Psilocybe</i>	116
Total	186

Du nord de l'Alaska à la Nouvelle Zélande, de la Sibérie jusqu'au Chili, de la Californie au Japon en passant par le continent européen et jusqu'à 4000 mètres d'altitude, poussent des champignons à psilocybine (Figure 17). Toutes les espèces de *Psilocybes* actuellement décrites sont supposées être saprotrophes et peuvent se trouver dans divers substrats : sous-bois, pâturages, sols perturbés par l'activité humaine (174). Les principales caractéristiques morphologiques de ce genre incluent des basidiospores brun violet foncé, la présence d'un annulus qui peut être sénéscent, et des meurtrissures bleues sur le stipe, le pileus et le mycélium lors du contact (175).

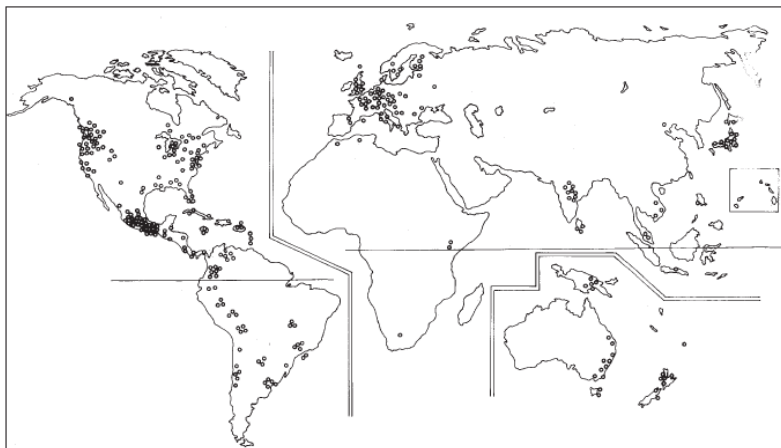


Figure 17 : Distribution planétaire des champignons neurotropes du genre Psilocybe (173)

1.2.2.1 *Psilocybe semilanceata* P. Kumm

Dans nos contrées, notamment dans les Alpes et les Préalpes, il est possible, avec une bonne dose de persévérance, de rencontrer des spécimens de l'espèce *Psilocybe semilanceata* (figures 18 et 19). C'est l'espèce type du genre *Psilocybe*. Il prospère en participant à la décomposition de la matière organique des pâturages, fertilisés par les animaux d'élevage. Il pousse en abondance dans le massif de Belledonne. Son chapeau est ovoïde ou campanulé, de 1,5 à 2 cm de diamètre, muni d'une papille ou mamelon proéminent, de couleur crème citrin à brun fauve voire chocolat. Il est hygrophane : quand il est gorgé d'humidité, il est brillant, visqueux, séparable du pied. Son pied est grêle et long, 9 à 11 cm de hauteur, large de 1 à 2,5 mm. Il est lisse et brillant, fistuleux, flexueux, nettement onduleux. Ses lamelles sont adnées, libres. Blanc crème puis bai purpurin. Sa chair est fauve, à odeur farineuse (176). C'est la première espèce européenne dans laquelle ont été identifiées la psilocybine et la psilocine (177).



Figure 18 : Aquarelles de spécimens sauvages de *Psilocybe semilanceata* (Heim, 1967) (planche IX)



Figure 19 : Photographie de spécimens de *Psilocybe semilanceata* dans un pâturage du massif de Belledonne

1.2.2.2 *Psilocybe mexicana* R. Heim

Les spécimens de cette espèce se trouvent en Amérique Centrale, du Mexique au Costa Rica (175), ils sont connus sous le nom de “petits saints” ou « *Los niños Santos* » (102), employés par Maria Sabina, guérisseuse mazatèque, lors de ses cérémonies (voir 2.4.1.). Cultivés ensuite par Roger Heim à Paris, il nomma l'espèce *Psilocybe mexicana* (Figure 20). Ces champignons vivent isolés ou en petits nombres d'individus indépendants, dans l'herbe, auprès des chemins, au voisinage des bois de pins et de chênes, plus souvent dans les prés humides (178).

Son chapeau fait 1,2 à 2 cm de diamètre. Il est campanulé ou conique, plus ou moins mamelonné, glabre, très hygrophane. Sa couleur varie de brun roux à l'état imbu à couleur paille rosé et glauque verdâtre quand il est sec. Son pied est long, grêle, de 5 à 8 cm, de 0,9 mm d'épaisseur en moyenne, légèrement ocre rosé ou brun roussâtre, parsemé de fibrilles soyeuses, subtiles et fugaces. Ses lamelles sont plutôt étroites, assez épaisses, de couleur variant du brun olivâtre au violet fuligineux foncé. Sa chair, très mince, ne bleuit pas, a une odeur et une saveur de farine, marquée d'une âcreté particulière. Sa sporée est violet pourpre ou noire (178).



Figure 20 : (A) Spécimens de *Psilocybe mexicana* à l'état sauvage ; (B) Aquarelle de spécimens étudiés par Roger Heim ; (C) Roger Heim contemplant les spécimens qu'il réussit à cultiver au laboratoire de cryptogamie du Muséum national d'Histoire Naturelle de Paris (Verroust, 2023)

1.2.2.3 *Psilocybe cubensis* E. Singer

Cette espèce a tout d'abord été identifiée à Cuba en 1904, et nommée *Stropharia cubensis* Earle. Elle pousse directement sur les bouses de vache dans les pâturages du continent américain, du Canada jusqu'en Argentine, en Europe, en Asie, et en Australie (figure 21) (175). C'est une espèce facilement cultivable hors sol. Cette espèce est commercialisée sous forme de kit de culture de substrat colonisé (figure 22), dans des boutiques spécialisées en ligne, où on la retrouve selon les nuances du marketing, sous des appellations de variétés telles que « Golden Teacher », « Mazatapec » ou encore « Mckennai ».



Figure 21 : spécimens de *Psilocybe cubensis* à l'état sauvage, à différents stades de croissance (179)

En culture, son chapeau fait entre 4 à 7 cm de diamètre (jusqu'à 9cm), tout d'abord fermé, ogival, conique, pointu, de couleur foncée brun chocolat à vive, fauve chamois. Il garde au centre un mamelon papilleux, ocre ou brun roux foncé. Son pied est long, raide, cylindracé, atteignant 10 jusqu'à 23cm de hauteur. Sa base enflée se recouvre d'un revêtement mycélien floconneux et blanc, parfois violeté, subtilement bleu-vert. Ses lamelles sont serrées, clivables, gris fauvâtre, pommelées. Sa chair est blanche voire blanc jaunâtre, se marbrant inégalement de bleu clair, bleuissant à l'air. Elle est d'une saveur agréable, rappelant le champignon de paris, à odeur suave d'iris, auxquelles s'ajoutent des tonalités chaudes de levain et subtiles de rave et de « sueur de pied ». L'odeur de farine apparaît très faiblement, fugace à la coupe (178).



Figure 22 : *Psilocybe cubensis* cultivés en « grow kit », variété « Mckennai » (180)

1.2.3 Psilocybes et histoire

Le plus ancien pétroglyphe représentant l'usage de champignons psychotropes proviendrait des caves du Tassili N'Ajjer, au sud-est de l'Algérie. Le Tassili N'Ajjer est un immense plateau d'une superficie de 72 000 km, inscrit au patrimoine mondial de l'UNESCO. Quinze milles gravures ont été répertoriées à ce jour. L'art rupestre du Tassili N'Ajjer remonterait au maximum à 10000 av. J.-C (181). Parmi ces gravures, des personnages masqués, notamment ceux du site de Ti-n-Taharin et de I-n-Aouanghad semblent être recouverts de champignons (Figure 23) (182). Ce témoignage saharien, date de la période des « Têtes rondes » (i.e. 9000 – 7000 av. J.-C.). Il serait une preuve d'une consommation, dans un contexte rituel, de champignons psychotropes (183).



Figure 23 : À gauche : Personnages masqués de Ti-n-Taharin (182). À droite : Dessin de Kat Harrison-Mckenna « The bee-faced mushroom shaman » (184)



Figure 24 : Fresque provenant d'une grotte à Tin Tazarift, Tassili, Algérie (183)

Une autre fresque du Tassili-N'Ajjer (figure 24) a été interprétée comme une représentation de personnages dansant avec chacun dans une main un objet rappelant fortement la forme d'un champignon. Deux lignes en pointillés relient cet objet à la partie centrale de la tête de

chaque personnage. D'après l'auteur, cette double ligne pourrait représenter l'effet du champignon sur l'esprit de celui qui en consomme (183).

Parmi les premiers écrits relatant l'existence des psilocybes, le plus notoire est le *Codex Florentin : Historia general de las cosas de Nueva España*. Cette encyclopédie de 2400 pages réparties en 12 volumes présente en détail la civilisation pré-colombienne du Mexique. Le principal auteur est Bernardino De Sahagún, moine franciscain espagnol. Il arrive au Mexique en 1529, dans le cadre de l'invasion espagnole, et étudie durant plus de 50 ans l'histoire et la culture des Aztèques, apprenant la langue Nahuatl (185). Il mentionne à plusieurs reprises *teonanácatl*, « champignon sacré ». D'après ses écrits, les champignons étaient utilisés à plusieurs occasions, notamment pour des événements sociaux :

« Tout d'abord, les champignons étaient présentés. Quand les trompettes retentissaient, c'était le signal : Ils ne mangeaient dès lors, plus aucune nourriture. Seulement les champignons avec du miel. Ils buvaient une boisson de cacao, toute la nuit. Quand les champignons commençaient à faire effet, ils se mettaient à danser, puis à pleurer. Certains, encore maîtres de leurs sens, rentraient s'asseoir près de leur maison, sur leur siège. Ils ne dansaient plus. Ils se balançaient en hochant la tête (...)

Quand l'effet des champignons les eut quittés, ils se consultaient, et se racontaient ce qu'ils avaient vu en vision » (186).

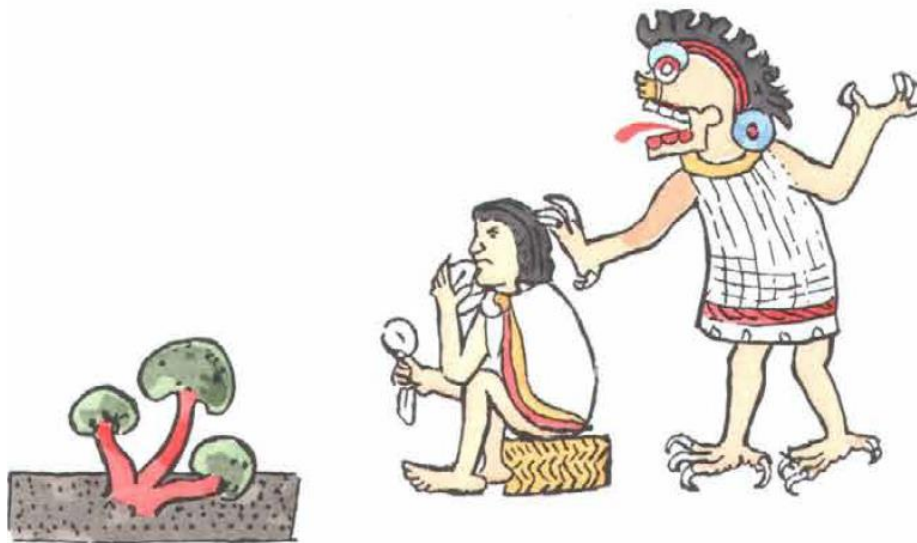


Figure 25 : Représentation des *teonanácatl* par un artiste mexicain au XVI^{ème} siècle. Tiré du « *Magliabecchiano Codex* » (178)

L'autorité religieuse espagnole rejeta ce culte avec horreur, perçu comme du paganisme, de la superstition, de l'idolâtrie (187). Malgré la destruction de l'empire aztèque et la construction d'une nouvelle société coloniale, cette pratique a perduré jusqu'à notre époque par transmission orale, donnant naissance à un rituel nocturne, syncrétisme entre culte méso-américain et adoration de la Vierge, du Christ et des apôtres (174).

C'est un ingénieur civil autrichien, Roberto J. Weitlaner, émigré aux États-Unis puis au Mexique, qui participe, après de nombreux contacts avec des peuples natifs d'Amérique Centrale, aux prémices de la découverte occidentale des champignons à psilocybine. En 1936, il obtient, à Hualta de Jiménez, des spécimens pour les envoyer à l'université de Harvard. Hélas, avant d'arriver dans les mains des destinataires, les échantillons se décomposent naturellement. Deux ans plus tard, un groupe mené par l'anthropologue Jean Basset Johnson assiste, dans la même commune, à une cérémonie d'un *brujo*, sorcier mazatèque (188). La même année, en 1938, Richard Evans Schultes, pionnier de l'ethnobotanique, ramène à Harvard des champignons qu'on lui indique être utilisés dans des rites magico-religieux, finalement identifiés comme appartenant à l'espèce *Panaeolus campanulatus*, non psychoactifs. (178). L'histoire reprend après la guerre grâce à Maria Sabina, guérisseuse et poétesse mazatèque. Elle habite le village Hualta de Jiménez, dans l'état de Oaxaca au Mexique. Elle officie la nuit, ingérant des psilocybes, '*nti'si tho* (« ce qui jaillit », désignation mazatèque pour les champignons sacrés). Elle conduit des *veladas*, veillées ayant pour but de soigner les membres de sa communauté (figure 26).

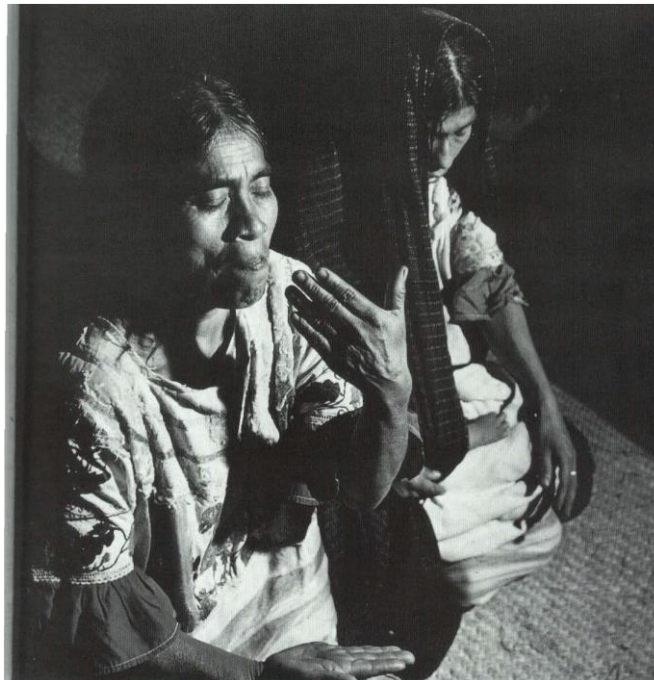


Figure 26 : « Je prends le "petit qui sort de terre " et je vois Dieu. Je le vois sortir de terre ». Maria Sabina, ingérant des psilocybes, lors d'une *velada*. Toujours par paires. (102)

Valentina Wasson est pédiatre, née à Moscou, elle émigre aux États-Unis lors de la révolution russe. Son mari, Gordon Wasson, est né aux États-Unis et banquier à New-York. C'est grâce à une différence entre leurs cultures natives à l'égard des champignons qu'une vocation commune est née : l'ethnomycologie. Leurs investigations portent sur les peuples et leurs rapports aux champignons, peuples mycophiles versus peuples mycophobes (189). Prenant connaissance d'une statuette à l'effigie d'un champignon (figure 27) et des écrits du moine franciscain De Sahagún (190), ils partent en quête du champignon sacré mexicain jusque dans la *Sierra Mazateca*, à Huatla de Jiménez. Le couple et leur fille assistent, en 1953, à une séance divinatoire, sans ingérer de champignons. Lors d'un prochain voyage, deux ans plus tard, Gordon Wasson, accompagné du photographe Allan Richardson, rencontre Maria Sabina. La

curandera accepte leur présence lors de ses cérémonies nocturnes et les invite à participer activement au rituel. Ils vivent alors une expérience au-delà de tout ce qu'ils avaient pu imaginer. Valentina et sa fille Masha arrivent quelques jours plus tard et consomment également les champignons, sous la supervision de Gordon Wasson (178). Après cette expérience (voir 2.1.1.2.), Valentina Wasson suggère que si les agents actifs des champignons peuvent être isolés, ils seront un outil vital pour étudier les processus psychiques. Elle évoque également la possibilité de soigner les addictions, traiter la souffrance liée à la fin de la vie et les pathologies mentales (191).

Ami des Wasson, Roger Heim est directeur du Muséum national d'Histoire naturelle de Paris. Il réussit à cultiver, dans son laboratoire de cryptogamie, les champignons mexicains à partir des spores que Gordon Wasson lui fait parvenir. Il voyage par la suite au Mexique et nomme plusieurs espèces de psilocybes. Ses travaux sont fondamentaux dans cette nouvelle discipline (178). Les principes actifs des psilocybes auraient pu être identifiés à Paris, mais le collègue chimiste à qui Roger Heim confie la tâche casse la fiole contenant l'extrait de champignon (190). Roger Heim s'adresse alors à Albert Hofmann, chimiste des laboratoires Sandoz à Bâle, célèbre pour avoir synthétisé le LSD-25 quinze ans plus tôt. Il isole deux substances et les nomme : Psilocybine et Psilocine (figure 28) (192).



Figure 27 : "Mushroom stones" ; À gauche : Statuette en forme de champignon, provenant du Salvador, datée de 300 av J.-C. Museum Reiberg Zürich (193). À droite : plusieurs statuettes en forme de champignon, de différentes tailles (origine probable : Guatemala, 1000-500 av J.-C) (194)

Il est tentant d'interpréter formellement ces statuettes comme des preuves archéologiques d'une consommation ancestrale de champignons en contexte religieux. Cependant, aucun témoignage datant de cette époque n'existe. Toujours est-il que la réflexion de Gordon Wasson dans ce contexte est intéressante :

« *Un champignon divinatoire saisit l'imagination et justifierait l'emploi fonctionnel, dans les cérémonies religieuses des "champignons de pierre". La présence d'un champignon divinatoire est rare dans les cultures humaines : Ne serait-il pas extraordinaire de trouver un culte des champignons dans la même zone de civilisation méso-américaine qui a fourni des sculptures de champignons apparemment uniques en leur genre, et cela sans qu'il y ait de rapport entre ces deux ordres de faits ?* » (178).

1.2.4 Psilocybes et taux d'alcaloïdes

Les principaux alcaloïdes des psilocybes sont la psilocybine et la psilocine. Leur concentration peut varier d'une espèce à l'autre, entre les récoltes ainsi qu'entre les spécimens d'une même récolte. Ces taux vont de 0.1 à 2% du poids total des champignons (tableau 8) (195).

Tableau 8 : Comparaison des teneurs en psilocybine et psilocine de 11 espèces de psilocybes (174)

Espèce	Taux de psilocybine (en %)	Taux de psilocine (en %)
<i>P. azurescens</i>	1.78	0.38
<i>P. bohemica</i>	1.34	0.11
<i>P. semilanceata</i>	0.98	0.02
<i>P. baeocystis</i>	0.85	0.59
<i>P. cyanescens</i>	0.85	0.36
<i>P. tampanensis</i>	0.68	0.32
<i>P. cubensis</i>	0.63	0.60
<i>P. hoogshagenii</i>	0.60	0.10
<i>P. stuntzii</i>	0.36	0.12
<i>P. cyanofibrillosa</i>	0.21	0.04
<i>P. liniformans</i>	0.16	n/d

1.2.5 Psilocybine et psilocine

La psilocybine et la psilocine, sont des indolalkylamines, elles font partie de la famille des tryptamines, comme la DMT. La psilocybine et la psilocine sont structurellement proches de la sérotonine mais diffèrent de celle-ci par la présence de deux groupements méthyle sur l'amine en C3 (Figure 28). Le groupement hydroxyle diffère également de position. Il est en C5 pour la sérotonine, en C4 pour la psilocybine et la psilocine.

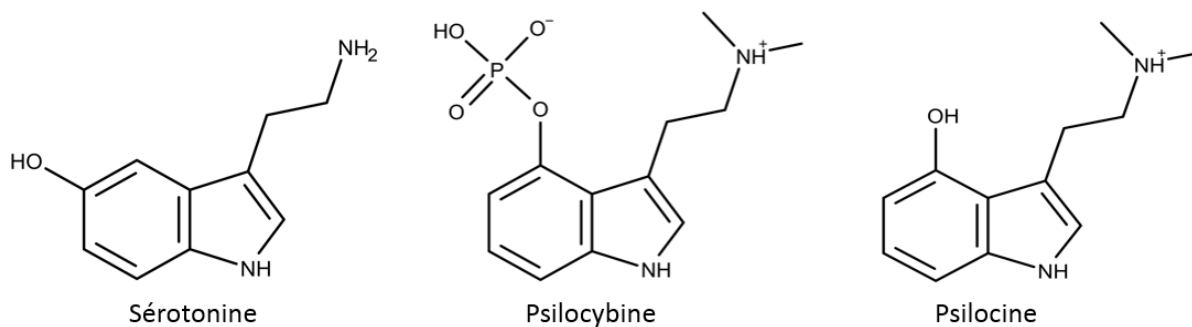


Figure 28 : Structures chimiques de la sérotonine, la psilocybine et la psilocine (48,196,197)

La psilocybine est le métabolite secondaire principal des champignons hallucinogènes. C'est en réalité une prodrogue de la psilocine, pharmacologiquement active. La psilocybine et la psilocine ne sont néanmoins pas les seuls alcaloïdes des psilocybes. Norpsilocine (198), béocystine, norbéocystine et aeruginascine ont également été identifiées (figure 29) (199). L'aeruginascine, analogue triméthylé de la psilocybine fut isolée de l'espèce *Inocybe aeruginascens* (200). Sauf aeruginascine, ces substances sont des intermédiaires métaboliques de la psilocybine. Ces alcaloïdes sont également pharmacologiquement actifs mais peu étudiés.

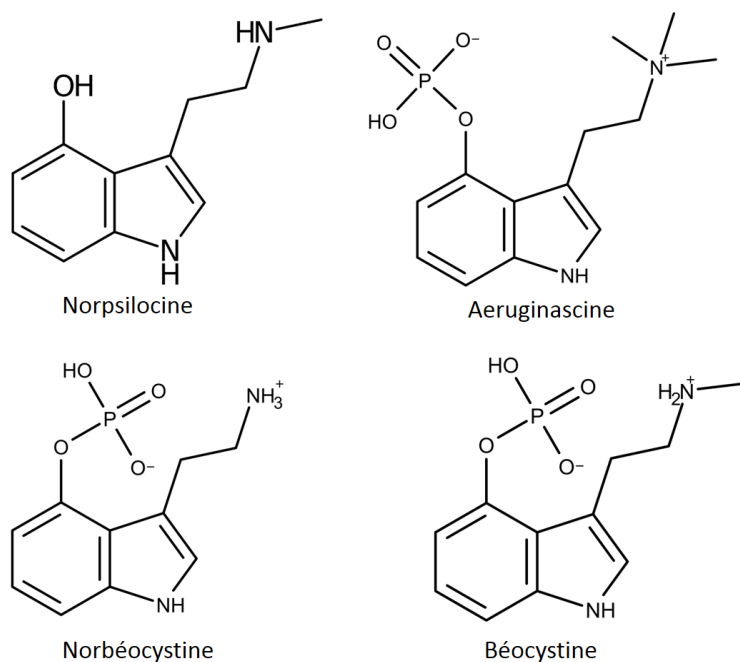


Figure 29 : Structures chimiques des autres alcaloïdes identifiés dans des psilocybes (201–204)

Cette diversité en alcaloïdes peut amener un approfondissement des recherches concernant la synergie possible des effets de chaque molécule, en regard de l'étude pharmacologique actuelle de composés isolés. Les recherches actuelles sont effectivement concentrées sur le potentiel de la psilocine, alors que celle-ci existe à l'état naturel associée à une dizaine d'autres molécules actives. La notion d'« effet d'entourage » a émergé d'après l'étude des composés de l'espèce végétale *Cannabis sativa*. Le Δ 9-THC (son principal cannabinoïde) isolé n'aurait pas le même bénéfice thérapeutique que l'utilisation directe de la plante (205). Un « effet d'entourage » pourrait également exister concernant les champignons à psilocybine. Une

amorce de preuves existe chez la souris, le profil métabolique cérébral serait différent entre l'administration d'un extrait de psilocybes, comparée à de la psilocybine synthétique (206).

1.2.6 Propriétés physico-chimiques de la psilocybine

La psilocybine fut isolée et nommée par Albert Hofmann, en 1958 (192), et vendue par le laboratoire Sandoz sous le nom Indocybin® pour la recherche en psychopharmacologie (207). Sa formule brute est $C_{12}H_{17}N_2O_4P$. Elle répond au doux nom chimique de 4-phosphoryloxy-*N,N*-diméthyltryptamine. D'après l'UICPA (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), sa dénomination chimique complète systématique est [3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-indol-4-yl] dihydrogène phosphate (Tableau 9).

La psilocybine est le dihydrogénophosphate de la psilocine. Sa masse molaire est de 284,3 g/mol, son point de fusion se situe entre 220 et 228°C (208). À 25°C, elle sature à hauteur de $2,0 \cdot 10^3$ mg/L soit 2 grammes par litre d'eau. Au niveau de l'absorption dans l'UV (dans le méthanol), les maxima de son spectre se situent à 220, 267 et 290 nm. Elle a 3 sites donneurs de liaisons hydrogène, et 5 accepteurs. Avec un LogP = 0.03, la psilocybine est hydrophile. La psilocybine est donc soluble dans l'eau, modérément dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme et le benzène. Elle est sensible à la chaleur (207), et dégradée par hydrolyse. Elle est stable en solution aqueuse mais sensible à la lumière (209). Les carpophores se conservent bien après dessiccation, à 20°C et à l'obscurité, jusqu'à 3 mois minimum (210). Avec ses caractéristiques, et malgré sa petite taille, la psilocybine est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle joue son rôle de prodrogue avant de passer dans la circulation sanguine, puis laisse place à son métabolite actif, la psilocine, apte à passer à travers les jonctions serrées des cellules endothéliales de la BHE. En effet, avec seulement 2 sites donneurs et 3 sites accepteurs de liaisons hydrogène et un LogP de 1.32, la psilocine est bien plus lipophile que son homologue phosphatée. Chacune a l'apparence d'une poudre cristalline blanche (211). La psilocine n'est pas sensible à la chaleur mais à l'oxydation. Il est donc préférable qu'elle soit conservée sous forme phosphorylée (210).

Tableau 9 : Caractéristiques physico-chimiques de la psilocybine et la psilocine

	Psilocybine	Psilocine
Numéro CAS <i>(Chemical Abstract Service)</i>	520-52-5	520-53-6
Nom UICPA	[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-4-yl] dihydrogène phosphate	3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-4-ol
Formule brute	C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₄ P	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O
Masse molaire (g/mol)	284,3	204,27
Point de fusion (°C)	224	174,5
LogP	0.03	1.32

1.2.7 Biosynthèse de la psilocybine

Quatre enzymes ont été identifiées chez *Psilocybe cubensis* pour la synthèse enzymatique, *in vivo*, de la psilocybine : une décarboxylase, une monooxygénase, une kinase, et une méthyltransférase, nommées respectivement PsiD, PsiH, PsiK et PsiM (212). La succession des activités spécifiques de chaque enzyme permet au basidiomycète, à partir de l'acide aminé L-tryptophane, de produire la psilocybine (Figure 30). L'enzyme PsiD permet tout d'abord de décarboxyler le L-tryptophane en tryptamine. PsiH catalyse l'hydroxylation du carbone 4, formant la 4-hydroxytryptamine. PsiK catalyse ensuite la réaction de phosphorylation de la 4-hydroxytryptamine en norbéocystine (4-phosphoryloxytryptamine). La norbéocystine est ensuite substrat de PsiM, catalysant ensuite la double méthylation sur l'amine primaire pour finalement obtenir la 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyl-tryptamine, la psilocybine (212).

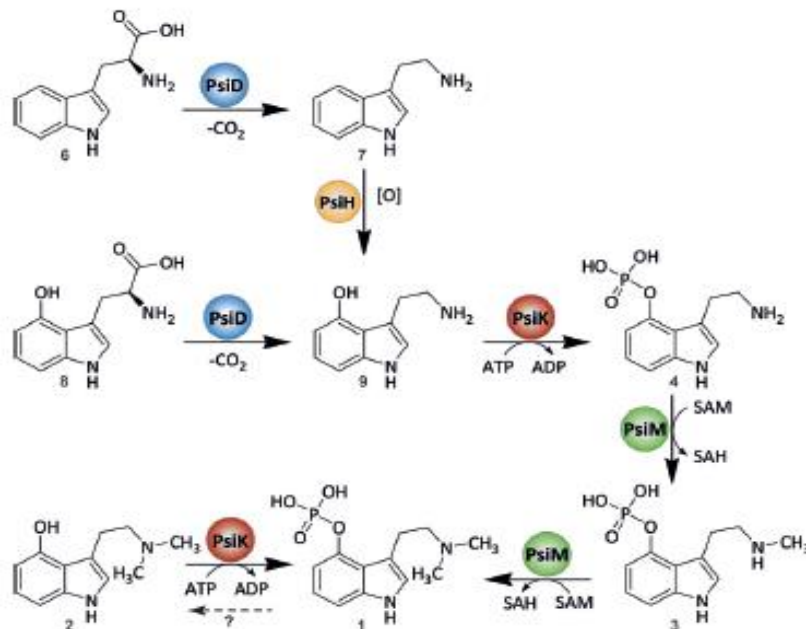


Figure 30 : Schéma de la synthèse enzymatique de la psilocybine à partir du tryptophane chez *Psilocybe cubensis* ; (1) Psilocybine ; (2) Psilocine ; (3) Béocystine ; (4) Norbéocystine ; (6) L-tryptophane ; (7) Tryptamine ; (8) 4-hydroxytryptophane ; (9) 4-hydroxytryptamine ; PsiD= décarboxylase ; PsiH= monooxygénase ; PsiK= kinase ; PsiM= méthyltransférase (Fricke et al., 2017).

Grâce au séquençage génétique de *P. cubensis* et *P. cyanescens*, l'équipe de recherche a identifié une nouvelle classe d'enzymes décarboxylases du L-tryptophane, dont PsiD fait partie. L'enzyme PsiM n'accepte aucun substrat non phosphaté, le groupement phosphate semble être un prérequis structurel pour être reconnu comme substrat par PsiM. L'enzyme PsiK accepte quant à elle uniquement les substrats décarboxylés. Les travaux de Fricke et ses collègues confirment ce qui avait déjà été supposé auparavant (213), la béocystine, composé 4-phosphorylé et *N*-monométhylé, est le précurseur de la psilocybine.

En 2019, un nouveau procédé de synthèse de la psilocybine voit le jour : par recombinaison génétique à l'aide d'une souche modifiée d'*Escherichia coli*. L'équipe a ainsi présenté le développement d'une méthode de production biotechnologique. La fermentation a été améliorée par plusieurs optimisations génétiques pour atteindre un rendement de 1,16 g de psilocybine par litre de culture (214). Encore plus récemment, Fricke et ses collègues ont proposé une nouvelle méthode hybride chimique/biocatalytique. Cette technique leur permet d'éviter l'utilisation de souches hôtes pour produire la psilocybine. Cette fois-ci, c'est la kinase PsiK qui est obtenue par génie génétique. La psilocine, facilement obtenue par synthèse organique, sert ensuite de substrat pour l'enzyme PsiK. Les chercheurs ont ainsi été capables de produire par biocatalyse la prodrogue phosphorylée par un procédé *in vitro* « cell free ». La technique comporte des avantages notables car produire un composé pharmaceutique dans un organisme hôte implique l'utilisation de techniques de purification pour éliminer composés cellulaires et débris, potentiellement toxiques ou allergéniques. Ces inconvénients peuvent par la suite alourdir les dossiers réglementaires, stricts pour les produits issus des biotechnologies (215).

1.2.8 Synthèse chimique de la psilocybine

La voie de synthèse « Speeter-Antony » permet de synthétiser facilement la psilocine. C'est la phosphorylation de cette dernière qui est délicate de par son caractère labile. Albert Hofmann utilisait à l'époque du chlorure de O,O-dibenzylphosphoryle pour l'étape de phosphorylation. Ce réactif dangereux et instable fut remplacé par le tetrabenzylpyrophosphate (TBPP) (216). La synthèse fut optimisée à plusieurs reprises (217) (218) (figure 31). Kargbo et son équipe ont finalement établi une synthèse en trois étapes (contre cinq précédemment), en phosphorylant directement la psilocine par l'emploi du trichlorure de phosphore (figure 32) (219). Ils ont ainsi pu produire de grandes quantités de psilocybine en conditions GMP pour permettre la conduite d'investigations cliniques par l'Institut Usona. Cet institut a reçu l'approbation de la FDA, l'institution leur a accordé la mention de « percée thérapeutique » pour étudier la psilocybine chez des patients diagnostiqués de « syndrome dépressif majeur » (220).

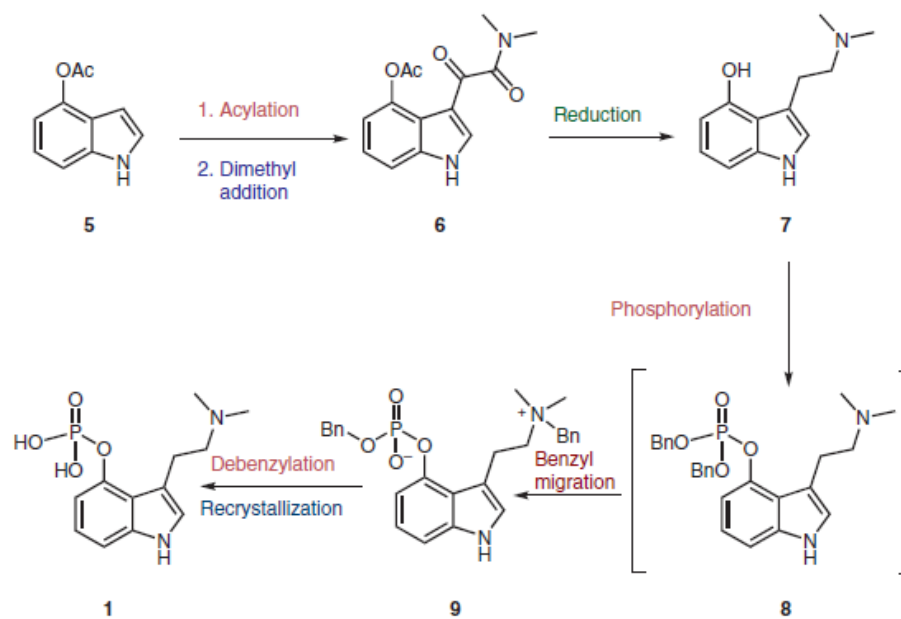


Figure 31 : Schéma de la synthèse de la psilocybe en 5 étapes à partir de 4-acetoxy-indole (221)

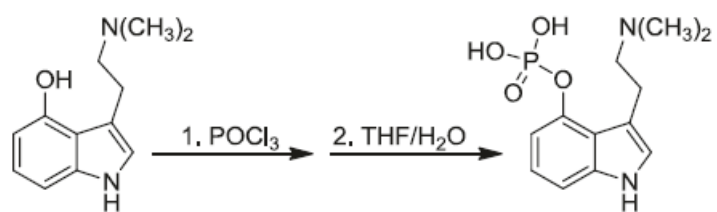


Figure 32 : Synthèse modifiée en 3 étapes, par phosphorylation de la psilocine à l'aide de trichlorure de phosphore (Kargbo et al., 2020)

1.2.9 Pharmacocinétique

1.2.9.1 Absorption

Après administration par voie orale, la psilocybine, zwitterion et hautement polaire grâce à son groupement phosphate, est rapidement hydrolysée au niveau de la muqueuse intestinale. C'est donc la psilocine qui est résorbée à travers la paroi intestinale vers la veine porte. Après un premier passage hépatique, la psilocine et ses métabolites se retrouvent dans la circulation générale. La psilocine est détectable 20 à 40 minutes après administration et les effets sont perceptibles entre 20 et 90 minutes, avec un pic plasmatique détectable après 105 ± 37 minutes et une demi-vie de 163 ± 64 minutes (222). La phase intense de l'expérience dure entre 1 et 2h pour une durée totale autour de 6 heures (223).

Dans un essai clinique de phase I de 2017, porté sur 12 volontaires sains aux États-Unis, selon les cGCP et cGLP (*current Good Clinical Practices* et *current Good Laboratory Practices*) pour être conforme aux exigences de la FDA, Brown et ses collègues ont administré 3 doses différentes de psilocybine, 0,3 mg/kg, 0,45 mg/kg et 0,6 mg/kg. Les aires sous la courbe de la concentration plasmatique de psilocine, le C_{max} et le t_{max} obtenus, ajustés à la dose administrée, sont similaires entre les trois dosages (tableau 10). Leur modèle suggère que le profil pharmacocinétique de la psilocine est linéaire entre ces 3 doses. (224).

Tableau 10 : Psilocine et paramètres pharmacocinétiques (224)

Dose (mg/kg)	AUC psilocine plasmatique ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	AUC de la dose-ajustée de la psilocine plasmatique ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}/(\text{mg}/\text{kg})$)	C_{max} de la psilocine plasmatique ($\mu\text{g/L}$)	C_{max} de la dose ajustée de la psilocine plasmatique ($\mu\text{g/L}/(\text{mg}/\text{kg})$)	T_{max} (h)
0,3 [N=12]	140 (102-175)	6,06 (4,61-7,34)	16 (14,5-17,2)	0,7 (0,584-0,779)	2,03 (1,15-2,07)
0,45 [N=11]	213 (150-261)	6,84 (4,61-8,13)	26 (22,7-35,1)	0,838 (0,781-0,875)	2,03 (1,3-3)
0,6 [N=10]	267 (201-356)	6,84 (4,61-8,13)	37,6 (27,7-43,2)	0,799 (0,645-1,096)	2,05 (1,55-2,08)

Leurs résultats confortent le choix d'une dose fixe à administrer, facilitant le choix d'une future standardisation, validation et distribution d'un produit conforme aux exigences des instances (FDA, EMA) et aux attentes des *current Good Manufacturing Practices* (cGMP).

1.2.9.2 Distribution

La psilocine se lie aux protéines plasmatiques, 35% seulement circule sous forme libre (225). Dans l'étude de Hasler en 1997, 3 patients ont reçu la même dose de psilocybine, une première fois par voie orale, une deuxième en intraveineuse. La biodisponibilité absolue pour ces trois individus était de 59,7, 29,7 et 68,6%, soit une moyenne de 52,7% (écart-type : 20,4).

La clairance plasmatique apparente de la psilocine est de $3,01 \pm 0,7$ litres par minutes et son volume de distribution de 277 ± 92 litres soit une importante diffusion tissulaire. La psilocine peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique grâce à son faible poids

moléculaire, son caractère lipophile et sa faible capacité à accepter/donner des liaisons hydrogène. La psilocine a également la capacité de former un « pseudo-cycle » grâce à une liaison hydrogène intramoléculaire, augmentant son caractère lipophile par la diminution du pK_a de son groupement amine (226).

1.2.9.3 Métabolisation

Trois voies de métabolisation sont décrites pour la psilocine :

- Glucurono-conjugaison par les enzymes UGT1A10 dans l'intestin grêle et UGT1A9 dans le foie (227) pour former la psilocine-O-glucuronide, hydrosoluble, en vue de son élimination par voie rénale (228). La majeure partie de la psilocine (80%) suit ce métabolisme de phase II (229)
- Environ 20% de la psilocine est oxydée (métabolisme de phase I) au niveau hépatique en 4-hydroxyindole-3-acétaldéhyde puis en acide 4-hydroxyindol-3-acétique. Elle peut être réduite en 4-hydroxytryptophole. Étant structurellement proche de la sérotonine, il est probable que la psilocine subisse le même métabolisme oxydatif : déméthylation et déamination oxydative catalysées par les enzymes monoamine oxydase ou aldéhyde déshydrogénase (230)
- Une troisième voie de métabolisation, mineure, est également décrite : oxydation par des hydroxyindole oxydases (211)

Les deux voies principales de métabolisation de la psilocine sont illustrées schématiquement ci-dessous (figure 33).

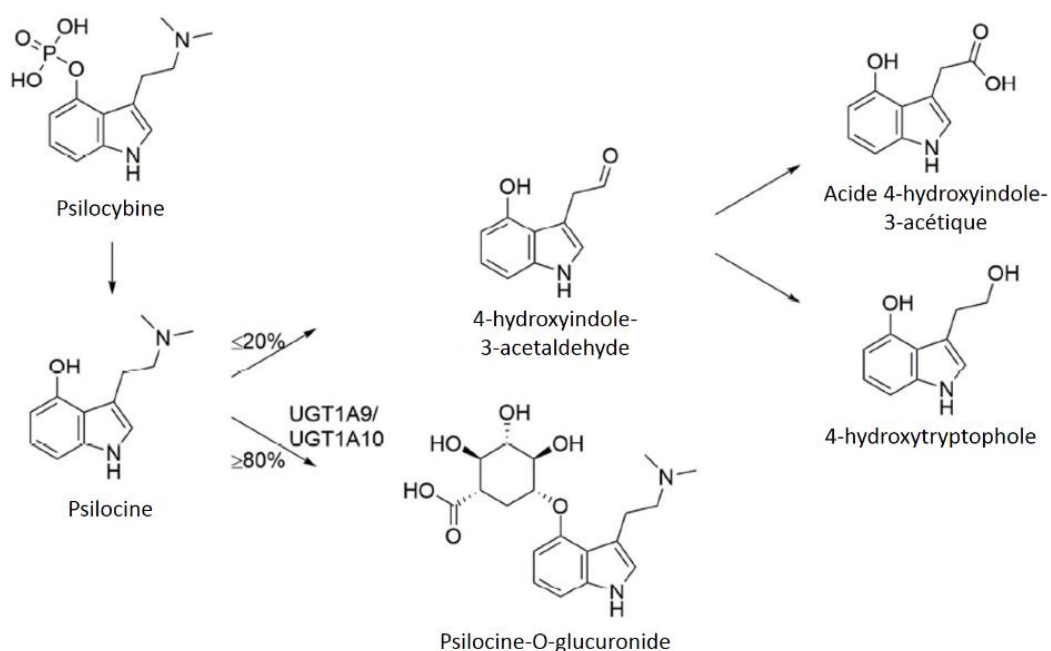


Figure 33 : Psilocybine, psilocine et leurs métabolites (223)

1.2.9.4 Excrétion

Psilocybine et psilocine sont détectables dans l'urine humaine en faible proportion en comparaison avec la psilocine glucurono-conjuguée. La majeure partie est excrétée en 3 heures après administration *per os* et complètement éliminée en 24 heures (211). Elle est détectable à l'état de trace jusqu'à 36 voire 48 heures (231).

1.2.10 Pharmacodynamie

La psilocine est agoniste d'une multitude de récepteurs, principalement sérotoninergiques. Elle a une forte affinité pour les sous-types de récepteurs 1D, 2B, 2C, 5, 6 et 7 (5-HT_{1D}, 2B, 2C, 5, 6, 7). Elle a une affinité modérée pour les sous-types 1A, 1B et 2A (5-HT_{1A}, 1B, 2A). Elle a également une affinité non négligeable pour le récepteur H₁ de l'histamine, les récepteurs adrénergiques α -1A et α -1B ainsi que pour le sous-type D₃ dopaminergique (tableau 11).

Tableau 11 : Affinités de liaison de la psilocine chez l'humain (232)

Récepteur de liaison	Ki (nM)	Récepteur de liaison	Ki (nM)
SERT	3 801	α 1A	>10 000
5-HT _{1A}	567,4	α 1B	>10 000
5-HT _{1B}	219,6	α 2A	1 379
5-HT _{1D}	36,4	α 2B	1 894
5-HT _{2A}	107,2	α 2C	>10 000
5-HT _{2B}	4,6	B ₁	>10 000
5-HT _{2C}	97,3	D ₁	>10 000
5-HT ₃	>10 000	D ₂	>10 000
5-HT ₅	83,7	D ₃	2 645
5-HT ₆	57,0	D ₄	>10 000
5-HT ₇	3,5	D ₅	>10 000
H ₁	304,6		

L'activité des neurones sérotoninergiques des noyaux dorsaux du raphé est inhibée par activation d'autorécepteurs 5-HT_{1A}. L'hypothèse tout d'abord explorée, à propos du mécanisme sous-jacent aux effets induits par les psychédéliques, fut celle proposant l'inhibition du système sérotoninergique par liaison à ces autorécepteurs 5-HT_{1A} (233). Bien que les psychédéliques classiques inhibent effectivement les neurones sérotoninergiques des noyaux dorsaux du raphé, cette hypothèse « pré-synaptique » est maintenant abandonnée, les effets psychédéliques seraient davantage liés à une activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} post-synaptiques des neurones du cortex cérébral (234).

C'est en 1983, que l'hypothèse suggérant le rôle principal du sous-type 5-HT₂ voit le jour (235) mais c'est en 1998 que Vollenweider et ses collègues apportent la première preuve chez l'humain, appuyant d'autres résultats expérimentaux (234), que l'état de conscience induit par l'ingestion de psilocybine est médié par l'activité de récepteurs de la sérotonine de type 2 (236). Par déduction, ce serait plus spécifiquement à travers l'activité du sous type 2A (5-HT_{2A}). En effet, l'équipe a testé lors de cet essai la kétansérine, antagoniste des récepteurs de la sérotonine de type 2 (5-HT₂). La kétansérine est 15,4 fois plus affine pour le

5-HT_{2A} (K_i= 7,6 nM) que pour le 5-HT_{2C} (K_i= 117 nM) (237) et son administration préalable chez l'humain empêche intégralement les effets de la psilocybine (236) (158), suggérant le rôle majeur de l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} par la psilocine dans la survenue des effets psychédéliques. De plus, l'administration d'un agoniste 5-HT_{2C} (lorcaserine) ne provoque aucun effet comparable à ceux des psychédéliques sérotoninergiques (238). Plus récemment, il a été montré chez des volontaires sains, qu'il n'y a aucune différence d'expérience subjective ni d'imagerie cérébrale entre administration de psychédélique + kétansérine comparé à l'administration de placebo (239). La conclusion d'une autre étude indique qu'il y a une corrélation entre le taux plasmatique de psilocine, l'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} et les effets psychédéliques (240). L'administration de kétansérine une heure après l'administration d'un psychédélique classique à des volontaires sains interrompt les effets psychédéliques et la durée de l'expérience (241).

L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} est nécessaire mais néanmoins pas exclusive pour engendrer les effets induits par la psilocine. Par exemple, la plasticité neuronale induite par les psychédéliques classiques (voir 3.4.1.) ne semble pas être médiée uniquement à travers l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} (242).

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont principalement localisés sur des neurones pyramidaux excitateurs (glutamatergiques) de la couche profonde V du cortex. Leur activation entraîne une augmentation de l'excitabilité du neurone hôte, une augmentation de la fréquence de potentiels d'action transmis, une augmentation de la transmission d'information. L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} du neurone pré-synaptique entraîne la libération de glutamate dans la fente synaptique et l'activation des récepteurs glutamatergiques AMPA post-synaptiques, soit une augmentation de l'activité corticale électrique et du traitement de l'information (243). Les récepteurs 5-HT_{2A} sont exprimés dans des régions impliquées dans la perception, le traitement des émotions, la mémoire, la conscience de soi : le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur, les amygdales (244). (voir 2.5.).

C'est une tâche délicate que d'affirmer avec absolue certitude la nature exacte des mécanismes d'action sous-jacents aux effets caractéristiques des psychédéliques classiques, surtout après un quasi-néant scientifique de 35 ans sur le sujet. Les modèles avancés par les différentes équipes de recherche sont, comme tout modèle, réducteurs. Ils réussissent cependant à fournir des pistes pour expliquer les nombreux effets des psychédéliques. Les principaux modèles neurobiologiques sous-jacents aux effets des psychédéliques classiques sont présentés dans la partie II. C'est en tout cas une aubaine pour les neurosciences de notre époque d'avoir à leur disposition de telles molécules. Quoi de mieux que de tels agents pharmacologiques pour perturber le fonctionnement habituel d'un système afin de mieux l'étudier, mieux le comprendre ?

2 EXPÉRIENCE PSYCHÉDÉLIQUE

2.1 Phénoménologie de l'expérience psychédélique

La phénoménologie est l'étude qualitative du vécu, des phénomènes qui composent notre subjectivité humaine. En philosophie de l'esprit, les *qualia* sont les unités de base de notre conscience phénoménale, la richesse de ce que l'on expérimente quand on perçoit ou ressent quelque chose. Ce sont nos perceptions sensorielles, sensations corporelles, nos affects. Tout ce qui constitue notre expérience subjective individuelle et personnalisée, l'odeur du café ou celle de la pluie, le croustillant du bon pain ou le crissement d'une neige bien froide. Concernant les psychédéliques classiques, leur expérience peut permettre de vivre de nouveaux *qualia*, inédits pour l'état de conscience ordinaire humain. Par exemple faire l'expérience d'une nouvelle couleur primaire. L'expérience psychédélique peut être la quintessence de l'ineffable. Toute volonté de description intellectuelle ne pourra qu'effleurer son contenu et la profondeur du vécu de celui qui l'aura éprouvé.

2.1.1 Modifications des perceptions

2.1.1.1 DMT

L'expérience est sensible à l'environnement externe et à l'état mental interne (voir 2.4.) dans lequel la DMT est consommée. L'expérience est également dépendante du mode de consommation. À la différence de l'ayahuasca dont les effets apparaissent progressivement, la DMT vaporisée ou injectée provoque une expérience soudaine, brève et intense. Un aspect commun à ces différents modes de consommation est le caractère immersif de l'expérience.

La phénoménologie de l'ayahuasca ne peut être décrite en quelques lignes. Il s'agit d'un état de conscience infiniment riche. Au-delà des effets psychoactifs de la DMT, l'expérience peut être dynamique et interactive. Benny Shanon, dans son livre *The antipodes of the mind*, cite un guérisseur originaire du sud de la Colombie (245) :

« Le Yagé est une force qui a un pouvoir, une volonté et une connaissance ; avec lui, nous pouvons atteindre les étoiles, entrer dans l'esprit des autres personnes, connaître leur désir de faire le bien ou le mal ; nous pouvons prévoir l'avenir de notre vie et de celle des autres, voir les maladies et les guérir, et avec lui nous pouvons voyager au paradis ou en enfer ».

Chaque session d'ayahuasca contient une fraction des effets possibles. D'une façon générale, il est possible de catégoriser ces facettes de la façon qui suit (245) (85) :

1. L'ayahuasca peut générer une **atmosphère** particulière, dont les caractéristiques sont la beauté, l'enchantement, un sens profond et un sentiment sacré.
2. Les **affects** peuvent être intensément positifs ou négatifs, entre félicité et émerveillement, horreur et frayeur. Il est possible de vivre une libération ou catharsis émotionnelle, souvent liée à des réminiscences de sa propre histoire.
3. Parmi les **effets corporels** et au-delà de la purge du système digestif, il est possible de ressentir des picotements, engourdissements, paralysies ou au contraire une perception corporelle aiguë. La sensation de son propre corps peut changer. Des expériences de métamorphose ou de changement d'identité peuvent survenir.
4. Les **effets perceptuels** concernent les cinq sens et peuvent être synesthétiques. Les effets visuels peuvent apparaître les yeux ouverts ou fermés. La complexité des visions peut atteindre un tel niveau qu'il devient possible d'interagir activement avec le récit et les personnages de l'expérience (esprits d'animaux, de plantes, défunts, divinités, archétypes symboliques)
5. La **formation d'idées** peut être perçue comme renouvelée, aiguë. Les idées et réflexions peuvent être psychologiques, intellectuelles, philosophiques ou métaphysiques : concerner le mystère de l'existence, la nature de la réalité, la condition humaine, le rapport à l'art, la culture, la nature, le divin.
6. Les effets **spirituels**, soit la génération d'expériences religieuses, mystiques, associées à un sentiment noétique (c.-à-d. d'accès direct à la connaissance) peuvent être liées à des réflexions sur l'éthique et la conduite de sa propre existence, sa place dans la société, son rôle. L'expérience spirituelle d'interconnexion avec le monde, l'humanité, toutes formes de vie et l'univers peut être liée à une sensation d'amour, de pardon et de réconciliation à soi, aux autres et au monde.
7. Les effets liés à la **conscience** peuvent se manifester après l'expérience par un changement de rapport à soi, au monde, à ses propres pensées et fonctions cognitives. Une perception inédite du temps provoquée par l'ayahuasca peut entraîner une appréciation particulièrement bénéfique de sa propre existence et du temps qui s'écoule. L'ayahuasca peut entraîner une grande sensibilité esthétique et une perception métaphorique des événements de sa vie, équilibrer les interactions sociales, améliorer les performances artistiques.

Voici la première partie du témoignage de la peintre visionnaire Marina Hoffmann, paru dans le catalogue de l'exposition « Arts de l'ayahuasca en Amazonie péruvienne » au musée du Quai Branly (118) :

« La nuit noire enveloppait la forêt tropicale d'une douce brume. On entendait à travers les murs ajourés de la maloca un épais et incessant fond sonore de chants d'insectes. Quelques personnes étaient silencieusement assises sur leurs matelas, posés à même le sol et disposés en cercle contre les murs. Certaines avaient les yeux ouverts, d'autres les fermaient ; la plupart semblaient prier ou méditer profondément. J'attendais avec un sentiment d'appréhension et d'impatience. Peu de temps auparavant, la chamane avait appelé tous les participants

individuellement et leur avait tendu une tasse contenant l'ayahuasca, une âcre concoction de couleur sombre, qu'elle bénissait d'un souffle de fumée. Alors que je tenais la tasse, une intention a surgi du plus profond de mon être et j'ai bu le contenu d'un trait. Assise dans mon espace, j'ai immédiatement senti l'imposant pouvoir des plantes s'emparer de moi, mais j'ai dû attendre encore quarante minutes pour en ressentir pleinement les effets. Pendant que le temps s'écoulait lentement, une étincelle se manifestait parfois devant moi, dans l'obscurité, jusqu'à ce qu'un minuscule serpent électrique traverse mon champ de vision : j'ai alors compris que le voyage allait commencer. J'ai ouvert la bouche pour inviter la créature à entrer dans mon corps, et lui ai demandé d'explorer les zones les plus obscures de mon être pour m'en libérer.

Bientôt ont surgi des visions de mandalas fractals en mouvement, de serpents et d'autres animaux émergeant de cadres naturels exotiques ou d'environnements surnaturels. Rapidement, ces visions ont gagné en force, jusqu'à devenir une séquence continue d'intenses vagues visuelles ouvrant les portes d'expériences multidimensionnelles. Chacune produisait des symboles et des métaphores qui semblaient spécifiquement adaptés à ma personnalité, afin que je comprenne le plus simplement et le plus rapidement possible les messages qui m'étaient transmis. Toute la nuit, le flux et le reflux de ces passages fractals et de ces paysages intérieurs ont déclenché en moi des révélations aussi simples que profondes, toutes apparemment créées pour défaire les nœuds serrés qui maintenaient en moi des paradigmes anciens et dépassés. Durant ce long voyage nocturne, la chamane chantait, nous accompagnant avec des vibrations sonores qui semblaient guider notre expérience, et qui permettaient à l'énergie collective de circuler en toute sécurité, comme une rivière contenue dans son lit. Tout ce qui était périmé devait être abandonné au raz-de-marée purificateur de la guérison qui me portant sur des eaux tantôt calmes, tantôt tumultueuses, pour finalement me déposer sur l'autre berge du cours d'eau. Pendant tout ce temps, je sentais une énergie féminine très palpable, comme celle d'une ancienne matriarche, plus vieille que le temps. Une mère universelle, infiniment aimante, mais aussi sévère, car elle me demandait de changer nombre de mes habitudes. Au cours de ces nuits blanches puissantes, je l'ai vue à maintes reprises sous la forme d'une jeune fille autochtone, d'une mère en train d'accoucher, d'un esprit de la nature ou d'une vieille femme. Sa résonance est restée en moi depuis la première fois que je l'ai rencontrée, et elle continue de faire sentir sa présence dans ma vie ainsi que dans mon art (...). ».

À l'image de cet exemple idéal, une cérémonie d'ayahuasca avec une intention de guérison est une narration sensorielle dynamique, une rencontre entre un être et quelque chose qui le dépasse. De cette rencontre émerge une esthétique inédite, une écoute attentive, un apprentissage nécessaire.

Les visions déclenchées par l'ayahuasca sont une inspiration pour l'art visionnaire. Pablo Amaringo, ancien *vegetalista*⁸ en Amazonie péruvienne et pionnier du genre, était capable de reproduire en peinture le contenu de ses expériences (figure 34).



Figure 34 : Ondas de la Ayahuasca, gouache sur papier arches (246)

Bien qu'il soit possible de considérer l'ayahuasca tel un tout bien plus important que la somme de ses parties, les effets de l'un de ses composés isolé, la DMT, sont saisissants. S'il y a effectivement une littérature scientifique à propos de l'ayahuasca, la molécule de DMT de par sa brève durée d'action est plus facile à étudier dans un environnement contrôlé :

En contexte clinique, les effets de la DMT sont décrits une première fois par Stephen Szára lors de ses auto-expérimentations : « *Les visages masqués des personnes, le mystère onirique des objets et de la pièce m'ont donné l'impression d'arriver dans un autre monde, entièrement différent et étrange, plein de secret et de mystère* » (247).

Szára recrute 30 volontaires principalement des médecins de l'hôpital où il travaille. Dans une interview en 2014, Stephen Szára écrit : « *lors de ces expériences apparues dans nos études, telles que Dieu, d'étranges créatures ou d'autres mondes, nous n'avons pas philosophé à leur sujet mais, en tant que psychiatres, nous les avons simplement classées dans la catégorie des hallucinations* ».

Ensuite, le psychiatre Rick Strassman publie à propos des effets subjectifs chez des volontaires sains (130). Les effets sont ressentis chez les sujets avant la fin de l'administration par

⁸ Praticien du *vegetalismo*, voir définition dans la partie « contexte rituel »

intraveineuse d'une dose élevée de 0.4 mg/kg : Apparition quasi-instantanée de « phénomènes visuels hallucinatoires, dissociation corporelle et changement d'humeur ». Parmi les visions décrites, il y a : un oiseau fantastique, un arbre de vie et de la connaissance, une salle de bal avec un chandelier en cristal, des figures humaines, des figures aliens, l'intérieur d'une carte électronique, des hélices de double brin d'ADN, un immense œil flottant et rebondissant, des tunnels et escaliers, des motifs géométriques kaléidoscopiques. Le contenu visionnaire est riche, finement construit, complexe, chatoyant, étrange (130).

À dose élevée, l'expérience est intensément immersive, décrite par l'expression « *breakthrough* » (« percée » en anglais) (248). Si elle est parfois décrite similaire à un état de rêve, cette expérience de remplacement complet de la réalité consensuelle est souvent perçue « plus réelle que le réel » (130). Elle partage également certaines caractéristiques avec les expériences de mort imminente (249).

À propos des administrations de DMT qu'il a supervisées, R. Strassman rapporte que pour la moitié des participants, une rencontre a lieu. Ces *êtres*, *guides* ou *entités* désincarnées ressemblent à des êtres insectoïdes ou humanoïdes, des divinités, des êtres mythologiques. Ces *êtres* immatériels apparaissent dotés d'une intentionnalité, cherchant à communiquer ou montrer quelque chose, aider, questionner ou manipuler (250).

Au fur et à mesure des sessions avec les différents volontaires, le psychiatre indique mettre de côté ses *a priori* pour ne pas détériorer les témoignages des volontaires qu'il accompagne. Il écrit que ces expériences sont d'une telle intensité que son modèle de l'esprit humain, du cerveau et de la réalité lui apparaissent limités pour cerner la nature des expériences qu'il provoque chez les volontaires de son étude. Dans quelle mesure est-il possible de soutenir, comprendre et aider ces individus à intégrer ces expériences « d'un autre monde » ? Comment allaient-ils vivre leur vie à partir de ce moment-là, après avoir vécu une réalité aussi inexplicable mais certaine. Comment atténuer leur désarroi ?

Témoignage de Sara, après la 4^{ème} dose (0,4 mg/kg) :

« Je suis allée directement dans l'espace sidéral. Ils savaient que je reviendrai et ils étaient prêts à m'accueillir. Ils m'ont dit qu'ils pouvaient partager beaucoup de choses avec nous lorsque nous apprendrions à établir des contacts plus approfondis. Encore une fois, ils attendaient quelque chose de moi, pas seulement des informations physiques. Ils s'intéressaient aux émotions et aux sentiments. Je leur ai dit : « Nous avons quelque chose à vous apporter : la spiritualité ». Je crois que ce dont je voulais véritablement parler est tout simplement l'Amour. J'ai essayé de trouver comment faire. J'ai senti se former à ma gauche une immense énergie, une lumière rose brillante avec des contours clairs. Je savais qu'il s'agissait d'une énergie spirituelle d'amour. Ils étaient sur ma droite, alors j'ai tendu les mains à travers l'univers et je me suis préparée à être un relais, une passerelle. J'ai laissé cette énergie passer à travers moi jusqu'à eux. J'ai dit quelque chose comme « vous voyez, je l'ai fait pour vous, vous savez maintenant ». Ils étaient reconnaissants. Je redescendais de cet état, je perdais de l'altitude. J'aurais voulu y retourner.

J'ai été un peu déçue que l'expérience ait été consacrée à « donner » alors que ce que je voulais, c'était l'illumination spirituelle. Aurais-je dû d'abord demander quelque chose à rapporter ? Je

pense que je ne me sens pas à l'aise dans mon rôle d'émissaire spirituel terrestre. Mais j'ai fait de mon mieux. J'ai toujours su que nous n'étions pas seuls dans l'univers. Je pensais que le seul moyen de les rencontrer était d'utiliser des lumières brillantes et des soucoupes volantes dans l'espace. Il ne m'est jamais venu à l'esprit de les rencontrer dans notre propre espace intérieur. Je pensais que les seules choses que nous pouvions rencontrer se trouvaient dans notre sphère personnelle d'archétypes et de mythologie. Je m'attendais à rencontrer des guides spirituels, pas des formes de vie extraterrestres ».

Après cette expérience, Sara se pose la question de la véracité de ce qu'elle vient de vivre. A-t'elle véritablement transmis le pouvoir de la spiritualité et de l'amour à des formes de vie extraterrestres ? Elle se sent confuse, un peu folle et isolée. Comment peut-il être possible de comprendre ce qu'elle a vécu mis à part une personne qui l'a vécu ? *« Je sais que cela a changé ma vie. Maintenant, qu'est-ce que je vais en faire ? Comment garder quelque chose de cette expérience en moi ? »*

Christopher Timmerman et ses collègues ont conduit plusieurs essais d'administration IV de DMT versus placebo chez des volontaires sains pour étudier les corrélats neuronaux de l'expérience (voir 3.1.). Voici les items de l'échelle psychométrique visuelle présentés aux volontaires, dont les scores d'évaluation sont tous supérieurs comparés à un placebo (tableau 12) (137).

Tableau 12 : Items reflétant le contenu phénoménologique de l'expérience induite par la DMT chez les patients de l'étude

J'ai fait l'expérience d'une réalité / dimension différente

J'ai vu des motifs géométriques

Ma perception de la taille ou de l'espace était altérée

J'ai ressenti des sensations corporelles inhabituelles

L'expérience était agréable

J'ai eu l'impression d'être détaché de mon corps

Quelle a été l'intensité de la drogue ?

J'ai eu des images visuelles élaborées/complexes

Mon imagination était extrêmement vive.

J'ai ressenti un sentiment global de gratitude

L'expérience avait une qualité onirique

Les choses avaient l'air étranges

Je me suis senti ouvert à toutes les émotions (bonnes ou mauvaises)

J'ai ressenti une désintégration de mon sens habituel du « moi » ou de « l'ego »

Ma perception du temps a été altérée

Mes pensées vagabondaient librement

L'expérience m'a semblé plus « réelle » que cette réalité

Les sons influençaient les choses que je voyais

L'expérience était un défi.

Neuf thèmes ont émergé d'une étude d'après les expériences provoquées par la DMT chez 19 psychonautes⁹. Pour chaque thème, une citation de participant est choisie (251):

1. Hallucinations : visuelles, physiques, auditives
« Mon champ visuel était envahi de perturbations, et leur intensité a rapidement augmenté. Il y avait toutes sortes de transformations, de courbures, d'ondulations et de déformations d'objets lorsque j'ouvrais les yeux. La pièce entière grouillait de belles hallucinations géométriques »
2. Accès à d'autres réalités, contact avec des êtres sensibles, expériences décrites comme plus vraies que la réalité
« J'ai été accueilli par un chrysanthème d'un vert vif et d'un rouge profond, qui s'est ensuite ouvert sur un autre plan, ou une autre dimension de l'existence, ou une sorte de partie de l'univers parallèle et consciente »
3. Lucidité
« J'étais complètement sobre et lucide dans un autre domaine de la conscience »
4. Distorsions affectives
« Après le pic initial, alors que mon ego commençait à revenir à son état normal, les pensées négatives ont cessé et ont été remplacées par des sentiments de paix et de contentement général »
5. Ineffabilité
« L'état induit par la DMT est différent de tout ce que j'ai connu sur cette planète »
6. Intensité extrême
« Il y a tellement d'informations qui vous parviennent en même temps qu'il est très difficile de les comprendre et de leur donner un sens directement »
7. Spiritualité, enseignements sur des vérités à propos de l'univers / du soi
« Tout ce dont je me souviens, c'est qu'on m'a montré comment notre réalité physique tridimensionnelle s'insère dans une réalité de l'univers plus vaste qui se cache derrière notre univers tridimensionnel. »
8. Distorsion de la perception du temps, de l'espace et de soi
« C'est un voyage où le temps est transcendé, où toute identité est transcendée, où tout lien avec la terre est complètement coupé et oublié. »
9. Sentiment de familiarité
« Ce sentiment étrange s'accompagne de l'impression paradoxale d'être déjà venu ici »

Plusieurs études se sont par la suite succédées concernant l'analyse qualitative des expériences de « *breakthrough* » produites par la consommation d'une dose élevée de DMT. La provenance de leurs données est variable : à partir de témoignages extraits de forums spécialisés (252) ou recueillis directement par l'auteur (76), basées sur des enquêtes publiées en ligne (forums, réseaux sociaux) (253) (254) ou dont les volontaires sont directement interrogés après l'expérience dans le cadre de l'étude (248) (255).

Une caractéristique majeure est l'intensité sensorielle induite par la consommation de DMT et le remplacement momentané de la réalité consensuelle tridimensionnelle dont nos sens

⁹ Psychonaute : littéralement « voyageur ou explorateur de l'esprit », par les états non ordinaires de conscience.

partagent la perception avec nos congénères depuis notre naissance jusqu'à notre mort. Une expérience de « *percée* » dans « *l'hyperespace DMT* » peuplée d'entités a priori autonomes, avec lesquelles il est possible d'interagir au-delà du langage humain, affecte la stabilité de la définition du monde et de soi.

Quelles conséquences peuvent avoir ces expériences au-delà de l'espace et du temps ?

Peuvent-elles nous faire apprécier le temps qui s'écoule et l'immensité de l'espace ?

Vivre une expérience au-delà de la matière et de la gravité, de fractales et d'hypergéométries peut-elle nous faire apprécier la densité de la matière, la gravité sur terre, la stabilité des perceptions sensorielles ?

L'expérience de la transcendance de soi et de sa dissolution dans quelque chose de plus grand peut-elle faire apprécier le retour à son soi propre, individualisé, interdépendant, et en conséquence d'en prendre soin ?

Les cohortes des études citées plus haut ne sont pas représentatives de la population générale. Leur propos est focalisé sur un type d'expérience extrême, atteint avec une dose élevée de DMT. Le *breakthrough* dans l'hyperespace peut ainsi paraître sensationnaliste, un condensé de perceptions impossibles, de rencontres précipitées, une surcharge d'informations possiblement difficiles à articuler. Ce sensationnalisme peut parfois ne pas dépasser le stade du divertissement. Une approche progressive de ces substances, associée à un apprentissage et une intention de guérison, sont préférables (256). L'ayahuasca, ses pratiques et tous les savoirs empiriques associés, aussi divers soient-ils, proposent un cadre pour une navigation cohérente dans l'expérience psychédélique. Les différents cadres dans laquelle elle est consommée permettent aux individus d'intégrer leurs expériences dans leur vie, soit la possibilité d'un apprentissage réussi.

2.1.1.2 Psilocybine

Les prémices de l'expérience psychédélique engendrée par la psilocybine se font ressentir par une sensation corporelle inédite, de subtils changements visuels (intensité des couleurs, changements de luminosité), une exacerbation tactile. Avec l'augmentation de l'intensité des effets, l'environnement peut sembler « respirer », se couvrir de textures nouvelles, les objets se mettent à briller avec persistance rétinienne et paréidolies, phosphènes¹⁰. Des distorsions optiques peuvent apparaître (micropsie, macropsie), la profondeur de champs peut changer, les repères spatiaux onduler. Les formes géométriques simples peuvent se transformer en kaléidoscopes, en scènes inédites, paysages et personnages inclus. Des détails auditifs peuvent apparaître, la musique peut présenter une dimension supplémentaire grâce à la synesthésie. La proprioception des membres peut être bousculée, ils peuvent sembler appartenir à quelqu'un d'autre ou les mains devenir des personnages à part entière.

Un témoignage historique est celui de Valentina Pavlovna Wasson, lors de son voyage au Mexique en quête des champignons sacrés, accompagnée de son mari Gordon Wasson. Son témoignage fut publié dans le magazine *This Week*, en 1957 :

« J'avais les yeux mi-clos. J'ai tourné mon visage vers le mur et j'eus la brève impression de regarder un beau papier peint. Puis les murs ont soudain reculé et j'ai été emportée – au dehors, loin- sur des vagues ondulantes d'un vert turquoise translucide. Je ne sais combien de temps j'ai voyagé. Je suis arrivée aux grottes de Lascaux, en Dordogne en France. Nous avons déjà visité la France et j'ai immédiatement reconnu la vaste voûte de pierre au-dessus de moi, les magnifiques peintures rupestres primitives de chevaux, de bisons et de cerfs des premiers habitants des grottes sur les murs. Les peintures étaient encore plus belles que dans la réalité. Elles semblaient baignées d'une lumière cristalline. Mais j'étais déçue. Je suis née en Russie et je n'ai pas revu mon pays natal depuis 1918. J'avais espéré y être transportée dans mes visions.

J'étais maintenant allongée, bien au chaud dans mon sac de couchage. Mon esprit flottait avec béatitude. C'est comme si mon âme avait été enlevée et déplacée vers un point de l'espace céleste, laissant mon enveloppe physique vide derrière moi, dans la hutte. Pourtant, j'étais parfaitement consciente. Je savais maintenant ce que les chamans voulaient dire lorsqu'ils disaient « le champignon vous emmène là où se trouve Dieu ».

Je me trouvais alors à Versailles, au XVIIIème siècle, à la légendaire cour de Louis XV. Un grand bal avait lieu. Des centaines de couples magnifiquement vêtus dansaient le menuet en tenue et perruque poudrée, au son de la musique de Mozart. Au-dessus, un magnifique lustre de cristal scintillait. Des éclairs flamboyants de lumière verte et bleue jaillissaient de ses centaines de prismes. J'étais à nouveau frappée par la magnificence et l'intensité des couleurs. Tout était d'une richesse éclatante. Je n'avais jamais imaginé une telle beauté. Sur une étagère près de la porte de la salle de bal se trouvait une petite paire d'élégantes figurines en porcelaine vêtues de robes de bal d'époque. En me rapprochant, j'ai vu qu'il s'agissait de ma sœur et de moi-même. Nous dansions nous aussi le menuet.

(...) j'étais alors dans un pays étranger, avec des carreaux de faïence. « La Hollande ! » m'écriai-je. « Quelle absurdité, je voudrais être en Russie ! » !

¹⁰ Paréidolie : perception visuelle rappelant une forme familière ; Phosphène : phénomène optique apparaissant dans le champ visuel

*J'étais en Russie. Les carreaux étaient encadrés autour d'un vieux poêle de paysan. Des enfants vêtus de costumes colorés datant d'avant la première guerre mondiale dansaient dans la pièce. Tout le monde riait, était joyeux et chantait de vieilles chansons.
(...) Les heures s'étaient écoulées imperceptiblement. Il était 20 heures lorsque les hallucinations prirent fin. Nous avons accepté l'offre de notre hôtesse : une tasse de chocolat chaud aromatique et des petits pains sucrés. » (191)*

La psilocybine offre la possibilité d'une expérience visionnaire personnalisée, un rapport inédit entre ses sens, son histoire de vie et l'environnement. Une revue de littérature de témoignages de patients nous informe des thématiques de la richesse de l'expérience psychédélique engendrée par la psilocybine en contexte clinique. Brièvement, les patients expriment percevoir que leur guérison est liée au contexte, à la structure de l'intervention, la présence de musique, à l'importance de la préparation et à son intégration. Certains comprennent les causes de leur état mental grâce à des révélations pendant l'expérience. Le vécu des émotions peut être très intense. Il arrive que des patients vivent une expérience émotionnelle très difficile avant de connaître un sentiment d'apaisement. Des patients rapportent une augmentation de la richesse de leurs émotions, une reconnexion à leurs sens, leur identité, leurs relations sociales, leur communauté ou le monde au sens large. Un sentiment d'unité avec toute chose, de transcendance au-delà de son individualité. Une thématique également importante est une meilleure perception de soi, une confiance et une estime retrouvées. Il arrive que le soulagement des symptômes soit flagrant, maintenu par une meilleure qualité de vie, un apaisement de la vie mentale, une appréciation de la beauté de l'art, la musique, ou tout environnement naturel. (257).

Deux thèmes majeurs, présents depuis les années 60, ont été avancés par les équipes pionnières du *Center for psychedelic research* de l'*Imperial College* de Londres et du *Johns Hopkins Center for Psychedelic & Consciousness Research* de Baltimore. Il s'agit de la dissolution plus ou moins totale des frontières de son individualité, qualifiée de « dissolution de l'ego » (258) (259) et celui de la survenue d'expériences « mystiques » (260). La partie suivante présente en détail la genèse du MEQ-30, questionnaire mesurant la survenue d'expérience mystique déclenchée par un psychédélique classique.

2.1.2 Expérience mystique

Selon l'Académie Française, l'adjectif « mystique » du grec *μυστικός*, est relatif aux mystères de la religion ou à une réalité supérieure, invisible. Le « mystère » fait appel au caractère profond de quelque chose, au secret, à ce qu'il y a d'inexplicable pour la raison humaine, « ce que la religion a de caché, qu'on ne connaît que par initiation ou révélation ».

Selon William James, psychologue et philosophe américain, l'expérience mystique répond à quatre critères (261) :

- L'ineffabilité, soit l'impossibilité pour cette expérience d'être articulée par le langage, uniquement compréhensible par son expérience directe.
- Une qualité noétique, soit le sentiment d'accès direct à la connaissance.
- Un caractère transitoire, soit une expérience limitée dans le temps, un début, une fin et un retour à un état de conscience « normal ».
- Une passivité, soit la perte de contrôle face à l'expérience qui surgit.

Pour Bertrand Russell, mathématicien et philosophe britannique, l'expérience mystique relève de quatre sentiments (262):

- Intuition/révélation plutôt qu'intellectuel et rationnel
- Unité
- Illusion du temps
- Au-delà du bien et du mal

Dans leur continuité, l'expérience mystique évoquée par Walter T. Stace, dans *Mysticisme et Philosophie* (263), est une expérience d'unité, au-delà de l'espace et du temps, associée à sentiment d'objectivité, de bénédiction, de sacré, de divin, paradoxal et ineffable.

Aldous Huxley, romancier visionnaire, est le premier à mentionner, dans *Les Portes de la Perception* (1954), le concept selon lequel les psychédéliques ont la capacité d'induire une expérience mystique, désignant ainsi ces composés tels que des « stimulateurs de facultés mystiques ». Son œuvre a une influence majeure sur la culture psychédélique depuis son époque.

Le « Good Friday Experiment », est une expérience au cours de laquelle le doctorant Walter Pahnke, sous la supervision de ses directeurs de thèse Timothy Leary et Richard Alpert, administre 30mg de psilocybine à la moitié d'un groupe d'étudiants en théologie de la *Harvard Divinity School*, dans une église, pendant les cérémonies du Vendredi saint 1962. À travers l'utilisation d'un questionnaire qu'il a développé pour mesurer la survenue d'une expérience mystique, Pahnke rapporte que les scores des étudiants ayant reçu la psilocybine sont tous supérieurs à ceux des étudiants ayant reçu un placebo (264).

Dans un suivi à long terme, 25 ans plus tard, les participants de l'étude indiquent que l'expérience les a aidé à « prendre des décisions dans leur carrière, reconnaître le caractère arbitraire des limites de l'ego, augmenter leur foi, approfondir leur appréciation de la vie éternelle et du sens du Christ, accroître leur sens de la joie et de la beauté » (265)

Quarante-trois ans après ce vendredi saint psychédélique, Rolland Griffiths, à l'origine du *Center for Psychedelic & Consciousness Research* de l'université Johns Hopkins de Baltimore, publie en 2006 les résultats d'une étude par la suite hautement citée : la psilocybine est capable d'induire une expérience mystique chez le volontaire sain, naïf de toute expérience psychédélique préalable (266).

Les participants de l'étude, dont 61% ont rempli tous les critères pour une « expérience mystique complète » classent leur expérience de la psilocybine parmi les événements les plus importants de leur existence, au même titre que la naissance d'un enfant ou le décès d'un parent. Quatorze mois plus tard, c'est 64% des participants qui indiquent que l'expérience a amélioré leur existence et leur qualité de vie (267). Il est important de rappeler ici que les individus sélectionnés « participent régulièrement à des activités religieuses ou spirituelles ».

L'expérience mystique est un état de conscience non ordinaire lors duquel la conscience de soi est profondément transformée, possiblement dissoute dans quelque chose de plus grand (la pièce, l'environnement, l'univers). Ce moment d'éternité transitoire, vécu en dehors de l'espace-temps habituel, est associé à des sentiments de gratitude, d'humilité, de respect, à cette sensation de toucher quelque chose de sacré, plus réel que l'espace tridimensionnel consensuel. Ce sentiment d'unité associé à une humeur positive, un plaisir corporel, une extase, peut s'accompagner d'un accès à une connaissance intuitive, un amour universel (268). Au même titre que l'expérience de « *breakthrough* » provoquée par une forte dose de DMT, la survenue d'une telle expérience a été décrite telle un « choc ontologique »¹¹ soit un changement radical de la perception subjective du monde.

Actuellement, l'échelle psychométrique de référence pour mesurer la survenue d'une telle expérience est le MEQ30 (*Mystical Experience Questionnaire*) (269) actualisé depuis le questionnaire utilisé par Pahnke en 1963, lui-même inspiré de l'ouvrage *The Varieties of Religious Experience* publié par Williams James en 1902 et des travaux de Walter T Stace (270).

¹¹ En philosophie, l'ontologie est l'étude de la nature de l'être ou de l'existence. Qu'est ce qui existe ? Comment le monde est-il constitué ? Le « choc ontologique » désigne ici la conséquence d'une expérience si intense qu'elle entraîne une remise en question de la perception du monde.

En voici la traduction française (tableau 13), version validée auprès de 320 psychonautes francophones. L'évaluation consiste à noter chacun des 30 items entre 0 (*non pas du tout*) à 5 (*Extrême, plus qu'à aucun autre moment*), en référence à leur expérience induite par un psychédélique classique (271) :

Tableau 13 : Liste des 30 items du MEQ30 traduits en français (271)

1.	Perte de votre notion habituelle du temps	16.	Expérience de pure existence et de conscience pure (au-delà du monde des impressions sensorielles)
2.	Sentiment d'émerveillement	17.	Expérience d'extase
3.	Sentiment que l'expérience ne peut pas être décrite de manière adéquate avec des mots	18.	Expérience de la révélation que « tout est Un »
4.	Acquisition de connaissances ressenties à un niveau intuitif	19.	Être dans un monde sans limitation spatiale
5.	Impression que vous avez ressenti l'éternité ou l'infini	20.	Expérience d'unité avec « un monde intérieur »
6.	Expérience d'unité avec les objets et/ou les personnes perçus dans votre environnement	21.	Sentiment d'humilité
7.	Perte de votre notion habituelle de l'espace	22.	Expérience d'intemporalité
8.	Sentiments de tendresse et de douceur	23.	Vous êtes convaincu maintenant, quand vous repensez à votre expérience, que vous y avez atteint une réalité ultime (c-à-d. que vous « saviez » et « voyiez » ce qui est vraiment)
9.	Certitude d'avoir atteint une réalité ultime (dans le sens d'être capable de « savoir » et de « voir » ce qui est vraiment réel à un moment donné au cours de votre expérience)	24.	Sentiment que vous avez vécu quelque chose de profondément sacré et saint
10.	Sentiment que vous ne pourrez pas retranscrire fidèlement ce que vous avez vécu en le décrivant avec des mots	25.	Conscience de la vie ou d'une présence vivante en toutes choses
11.	Perte de la conscience habituelle de où vous êtes	26.	Expérience de fusion de votre « moi » personnel avec un tout plus grand
12.	Sentiments de paix et de tranquillité	27.	Sentiment d'admiration
13.	Sensation d'être « en dehors » du temps, au-delà du passé et du futur	28.	Expérience d'unité avec la réalité ultime
14.	Libération des limites de votre « moi » personnel et sentiment d'unité ou de lien avec quelque chose de ressenti comme plus grand que votre « moi » personnel	29.	Sentiment qu'il serait difficile de communiquer votre expérience avec des personnes qui ne l'ont pas vécue
15.	Sensation d'être à un niveau spirituel	30.	Sentiment de joie

L'intensité d'une telle expérience mesurée par le MEQ30 est associée à l'amélioration de l'humeur et du comportement (272), à une meilleure relation à soi, aux autres, à l'environnement (271), à la réduction des symptômes liés à la détresse existentielle chez des patients en fin de vie (273) (274), à la réduction des symptômes de patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur (253), à la réduction de comportements addictifs (275) (276). L'expérience mystique est associée à des thématiques telles que la connexion avec l'univers, l'amour familial et l'expérience d'une profonde beauté (277).

Il est pertinent d'admettre le lien qu'il peut exister entre une expérience définie ici comme « mystique » et l'état de santé d'individus. De par son caractère « autre », éloigné de la prise en charge actuelle de la santé mentale, il est difficile de définir les contours de cette expérience. Le fait est qu'elle existe, qu'elle peut survenir suite à la consommation d'un psychédélique classique et que cette expérience peut véhiculer un sens profond pour

la personne qui la vit.

Il y a cependant des limites importantes à considérer concernant la genèse d'un outil de mesure tel que le MEQ30. Les personnages grâce auxquels il y a maintenant ce lien établi entre psychédéliques et expérience mystique sont tous issus d'une culture proche de la foi chrétienne, et sont associés au courant philosophique du pérennialisme. Le pérennialisme est un courant de pensée philosophique selon lequel l'essence de l'expérience spirituelle est universelle, qu'il existe une tradition primordiale interprétée de multiples façons selon les courants religieux, soit une sagesse transcendante, une réalité ultime manifestée à travers une diversité de symboles, révélations et textes sacrés.

Ce courant de pensée est une influence majeure depuis Stace et Huxley, jusqu'à Rolland Griffiths et William Richards, les chercheurs et penseurs à l'origine de l'étude de 2006 affirmant le lien entre psilocybine et expérience mystique.

Émergeant ainsi de ce cadre particulier, l'utilisation de cet outil peut avoir pour conséquences d'une part de limiter le cadre d'interprétation des expériences psychédéliques, et d'autre part de créer des attentes disproportionnées de la part de patients vulnérables de par leurs problématiques de santé mentale.

L'expérience mystique fait indéniablement partie de la richesse de l'expérience humaine, mais cette notion est difficile à retranscrire dans le paradigme matérialiste et réductionniste de la médecine moderne et des neurosciences. Certains perçoivent le concept de mysticisme associé à la science et la thérapie psychédéliques comme véhicule de croyances non empiriques. Une « démystification » permettrait un gain de crédibilité dans la compréhension de la subjectivité des expériences induites par ces substances. Par exemple, les neurosciences computationnelles et le concept de codage prédictif serait capable, à travers le modèle REBUS (voir 2.5.2.) d'expliquer la survenue de sentiments d'interconnexion ou d'unité engendrés par les psychédéliques par la perturbation des croyances ancrées d'un individu (isolement de l'environnement, perception limitée de soi). Cependant, ce modèle nécessite une évaluation critique pour être validé (278). De plus, dénigrer l'expérience mystique et promouvoir une perception exclusivement neurobiologique des psychédéliques entraîne certains à penser que leurs propriétés thérapeutiques sont dissociables de l'expérience. De cette perception étriquée émerge ainsi l'idée d'une synthèse d'analogues sans effets perceptibles, de « psychoplastogènes » non psychoactifs (279). Le rôle des neurosciences est éventuellement de parvenir à modéliser l'expérience mystique subjective mais non pas de statuer sur la véracité de l'expérience. Cette question relève de la philosophie (280). Une alternative au MEQ30 a récemment été développée, nommée INOE (*Inventory of Non ordinary Experiences*), dont la particularité est de réussir à distinguer le contenu de l'expérience rapportée (p.ex. *j'ai vécu une expérience d'unité*) et l'explication sous-jacente (p.ex. *grâce à une force supérieure / grâce à la modification de la biochimie de mon cerveau*) (281).

La science des psychédéliques touche une phénoménologie exceptionnelle et étrange mais les croyances métaphysiques liées à une expérience mystique et de son choc ontologique ne sont pas nécessairement incompatibles avec une philosophie physicaliste (c.à-d. que tout s'explique par les lois de la physique). Le concept selon lequel l'univers forme un tout, que

nous sommes tous des formes de la même énergie ayant pris naissance avec le Big Bang, est compatible avec l'expérience d'unité provoquée par l'expérience psychédélique (280). Si un « neuro-enchantement » ou la négation de telles expériences ne sont pas une solution, il est important qu'à l'avenir les recherches ne portent pas uniquement sur les « WEIRD people » (Western, Educated, Industrialized, Rich and Democratic) (282).

L'expérience psychédélique peut être marquante et impacter durablement nos façons d'être au monde (283). Cependant, au-delà de l'évaluation et de la volonté d'insister sur la survenue de ces expériences exceptionnelles, la dissolution de soi et/ou l'expérience mystique ne sont pas les seules facettes de l'expérience en lien avec la guérison. La thérapie psychédélique, abordée dans le chapitre III, se destine à être indiquée pour des patients affligés de pathologies mentales. Deux aspects de l'expérience psychédélique sont importants et nécessitent d'être mesurés systématiquement dans les futurs essais (284). Il s'agit des intuitions/compréhensions psychologiques (*psychological insights*) et des déblocages/libérations émotionnelles (*emotional breakthroughs*).

Sans traduction directe en français, « *Insight* » peut désigner une intuition, réflexion, compréhension ou révélation. Ce sentiment peut porter sur soi, les événements de son histoire de vie, sa personnalité, ses émotions, ses relations humaines. Ce sentiment peut être associé à une compréhension psychologique, intellectuelle, métaphorique, philosophique, métaphysique. La survenue d'un tel phénomène a été associée à des bénéfices thérapeutiques dans le cadre d'essais cliniques. Des échelles psychométriques mesurant la survenue d'« insight » pendant l'expérience (285) et à la suite de l'expérience (286) ont été développées.

À propos de l'« *emotional breakthrough* », il peut être traduit comme un déblocage, une libération émotionnelle ou une remontée d'affects. Il s'agit d'une expérience d'intensité émotionnelle, possiblement difficile à vivre sur l'instant (peur, frustration, colère, tristesse) mais dont la phase aigüe peut être suivie d'un soulagement, d'un apaisement et d'émotions positives (joie, amour, paix, légèreté). Une échelle psychométrique a été développée (287).

Autrement définie comme une reconfiguration narrative ou une « technique du Soi » (288), l'expérience psychédélique peut s'accompagner de modifications de croyances. La partie suivante aborde ce système interne, inhérent à chaque individu de notre espèce.

2.2 Croyances

Essentiel au fonctionnement de l'esprit humain, notre système de croyances cadre la narration interne qui permet de donner un sens à notre expérience subjective du monde externe. Il s'agit autant de choses basiques (p.ex. « aujourd'hui c'est vendredi ; « les clés sont dans ma poche ») que d'assertions plus globales (p.ex. « je suis... », « les gens sont... », « le monde est... ».) Cet assemblage de croyances est façonné et renforcé par l'organisation familiale, sociétale, politique, religieuse et médiatique dans lequel l'individu vient au monde et grandit (289). Ce système complexe est plus ou moins dynamique, possiblement mis à jour tout au long de notre vie, notamment grâce à nos expériences, nos réussites, nos échecs. Les croyances peuvent être rigides et problématiques, préjudiciables autant au niveau individuel que collectif. Ces croyances peuvent être associées à des pathologies mentales, comme la psychose et les croyances délirantes (p.ex. les gens entendent mes pensées) ou les syndromes dépressifs et les croyances négatives (p.ex. à quoi bon, je ne vauds rien). Au niveau sociétal, les croyances irrationnelles et/ou infondées peuvent être délétères et stigmatiser une catégorie de la population selon des caractéristiques (genre, origine, orientation sexuelle) ou être un frein au vivre ensemble et au progrès humain (p.ex. conspirations, idéologies médiatiques ou religieuses). L'inertie de ces « pièges » est renforcée par une pensée sans nuance, des facteurs de stress de la vie moderne et un manque d'accès à la connaissance (290).

En sciences cognitives, et selon le modèle de fonctionnement du cerveau tel un système prédictif (2.5.2.), la mise à jour de nos croyances serait asymétrique en fonction de la valence positive ou négative associée à l'information entrante, c'est-à-dire en fonction de la désirabilité de l'information reçue (291). Sensibles à un biais de confirmation, il est possible que nos croyances soient formées non pas uniquement pour éclairer nos décisions et nos actions, mais également pour leur désirabilité et leur source de récompense internes (292).

Nos croyances sont nourries à notre insu par d'innombrables sources externes. Il peut être vertueux que ce système de navigation interne utile à notre personne puisse être basé sur nos expériences du monde. C'est là que peuvent intervenir les psychédéliques classiques et la puissance potentielle de leur vécu pur. La thérapie psychédélique est principalement focalisée sur l'individu diagnostiqué et le soulagement de ses symptômes, cependant l'expérience psychédélique est capable de plus : questionner notre rapport au monde. L'individu peut, à travers sa propre expérience, façonner sa perception du réel et sa place dans les écosystèmes dans lesquels il interagit.

Terrence McKenna, écrivain étatsunien connu pour ses prises de position radicales, s'exprimait entre autre à propos de la culture américaine : « *Culture is a perversion. It fetishizes objects, creates consumer mania, it preaches endless forms of false happiness, endless forms of false understanding in the form of squirrelly religions and silly cults. It invites people to diminish themselves and dehumanize themselves by behaving like machines* ».

“La culture est perverse. Elle fétichise les objets, attise la frénésie consumériste, prêche des formes infinies de faux bonheur, des formes infinies de fausse compréhension déguisées en

religions sordides et cultes absurdes. Elle invite les gens à se rabaisser et à se déshumaniser en se comportant comme des machines. »

Après avoir baigné toute son existence dans une culture matérialiste individualiste, souvent urbaine, vivre un sentiment d'interconnexion avec le vivant paraît très éloigné de notre conception du monde. Une échelle psychométrique pour mesurer ce sentiment d'interdépendance entre le monde, les autres et soi a été développée (293). En dehors du contexte clinique, les psychédéliques classiques sont non seulement associés à une santé mentale favorable (294) (295), une amélioration de l'humeur et un sentiment accru de connexion sociale (296), mais aussi à une augmentation de la proximité avec les environnements naturels (297). Cette capacité à éveiller un lien de filiation avec la nature semble pouvoir se produire chez des personnes sans proximité préalable (298). Les auteurs de l'étude vont jusqu'à proposer la production d'un « soi écologique » englobant un sentiment d'expansion fondé sur l'interdépendance fondamentale entre l'humain et le monde vivant. Dans cette continuité, il y a également un lien entre psychédéliques et une connaissance objective concernant le changement climatique associée à une attitude pro-environnementale (299).

Un certain scepticisme pourrait attribuer ces résultats à un biais de sélection, les échantillons de ces études n'étant peut-être pas représentatifs de la population générale. Or ces études n'ont pas la prétention d'assener des vérités mais d'ouvrir des perspectives de recherche à propos du lien entre psychédéliques classiques, humains et environnements naturels. L'hypothèse ici est incontestablement pertinente et nécessite d'être testée à plus grande échelle tant une prise de conscience environnementale est cruciale collectivement. Une étude intéressante pourrait consister à mettre en lumière quels comportements concrets naissent de ces expériences chez les individus qui les vivent.

À l'aube de son dernier jour, Albert Hofmann¹² s'exprimait en ces quelques mots :

« L'aliénation de la nature et la perte de l'expérience d'appartenance au vivant sont à l'origine de la dévastation écologique et du changement climatique. C'est pourquoi j'accorde la plus haute importance au changement de conscience. Je considère les psychédéliques comme des catalyseurs de ce changement. Ce sont des outils qui guident notre perception vers d'autres domaines plus profonds de notre existence humaine, afin que nous redevenions conscients de notre essence spirituelle. Les expériences psychédéliques dans un cadre sûr peuvent aider notre conscience à s'ouvrir à cette sensation de connexion et d'unité avec la nature ».

Dans la continuité du rapprochement de l'humain avec son environnement, plusieurs études se sont intéressées aux changements de croyance métaphysiques associées à des expériences profondes catalysées par les psychédéliques classiques :

¹² Pour rappel, Albert Hofmann a synthétisé le LSD, puis isolé et nommé la psilocybine & la psilocine. Il fut par la suite auteur de plusieurs ouvrages à propos des psychédéliques, dont les classiques « LSD, mon enfant terrible » ou encore « Plantes des Dieux », référence en ethnobotanique. A. Hofmann, légende de son vivant et maintenant icône éternelle parmi les psychonautes, a critiqué l'utilisation uniquement récréative et milité durant son existence en faveur du caractère enthéogène des psychédéliques classiques et les compréhensions multiples véhiculées à travers leur consommation.

Deux cohortes distinctes composent l'étude de Timmerman et ses collègues publiée en 2021. La première partie, prospective et observationnelle, porte sur un large échantillon (n=819) d'individus prévoyant de participer à une cérémonie impliquant la consommation d'un psychédélique classique. La deuxième partie concerne la cohorte de patients recrutés dans l'essai clinique interventionnel Psilocybine vs Escitalopram¹³ (300) (voir 3.2.3.2.). Dans ces deux échantillons, les résultats convergent : la consommation de substances psychédéliques modifie les croyances des participants. Ces changements sont corrélés à une amélioration du bien-être chez les patients de la première cohorte et à une diminution des symptômes dépressifs chez ceux de la deuxième. Leurs résultats montrent que les croyances des individus ont tendance à s'éloigner d'une perception physicaliste¹⁴ de la réalité, maintenues de façon durable, 6 mois après l'expérience. Les participants ont tendance à adopter des croyances ayant attrait au panpsychisme¹⁵, au dualisme¹⁶ et au déterminisme/fatalisme. Seules les croyances liées au déterminisme/fatalisme ne persistent pas lors de la dernière interrogation à 6 mois.

Ces résultats ne signifient pas que ces changements de croyances induits soient indépendants du contexte. En effet, il est possible que les participants aux cérémonies ainsi qu'à l'essai clinique soient influencés par les croyances des organisateurs. Si la valeur de ces nouvelles croyances se trouve au-delà du champ scientifique, elle constitue effectivement un questionnement philosophique et éthique majeur pour les sociétés humaines. Néanmoins, l'adoption de croyances non-physicalistes ou surnaturelles a aussi été associée à des stratégies d'adaptation inadaptées de fuite ou d'évitement de résolution de conflits internes (exemple du « Spiritual bypassing »). Une approche pragmatique serait d'évaluer la relation entre différentes positions métaphysiques et des indices de santé au niveau collectif et écologique (301). Les résultats de l'étude soulèvent une question éthique pour la thérapie psychédélique : Faut-il informer les patients de potentiels changements de croyances métaphysiques engendrées par leur expérience psychédélique à venir ?

L'étude rétrospective de Nayak et ses collègues (302) a recueilli les réponses de 2374 individus à propos d'une expérience marquante provoquée par la consommation d'un psychédélique classique. Les répondants devaient choisir leur degré d'approbation pour chacun des 45 items du questionnaire à propos de leurs croyances 1 mois avant l'expérience, 1 mois après et leur état au moment de répondre. Parmi les 5 facteurs identifiés (dualisme, paranormal/spiritualité, conscience des mammifères, conscience des non-mammifères et superstition), les scores de tous les items ont augmenté, sauf ceux liés à la superstition. La majeure partie des participants ont indiqué que leur expérience a modifié leur conception fondamentale de la réalité. Leurs résultats montrent que quand les croyances des individus sont impactées par une expérience psychédélique, elles ont tendance à aller dans une direction « non naturaliste¹⁷ », c'est-à-dire que la réalité n'est pas uniquement physique ou

¹³ Molécule appartenant à la classe des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS), prescrit en 1^{ère} intention suite à un diagnostic de syndrome dépressif.

¹⁴ Physicalisme : découle du matérialisme, que tout est explicable par les lois de la physique

¹⁵ Panpsychisme : courant philosophique qui attribue un certain niveau de conscience à toute chose.

¹⁶ Dualisme : courant philosophique selon lequel la matière et l'esprit sont deux domaines distincts.

¹⁷ Le naturalisme, en philosophie, est le rejet d'entités ou forces surnaturelles, en faveur de l'acceptation que l'univers est peuplé uniquement d'entités, processus, propriétés et forces détectables en principe et étudiées

matérielle et que la science n'est pas la seule manière de connaître la réalité.

Une étude de la même équipe va dans le même sens et affirme que les individus ayant répondu à leur questionnaire ont tendance à attribuer un degré de conscience plus élevé qu'auparavant aux êtres vivants non-humains, percevant également l'univers comme ayant un certain degré de conscience (304). Les résultats de l'étude de Nayak (2023) sont en accord avec ceux de Timmerman (2021) : les psychédéliques classiques peuvent entraîner des changements de croyances, éloignées d'une perception matérialiste de la réalité et le degré de changement de croyance est associé à la survenue d'expériences mystiques.

Les auteurs proposent trois facteurs sous-jacents à la direction de ces changements de croyances : le contexte culturel et les attentes ; des biais cognitifs innés ; l'apprentissage par l'expérience directe. Justifier ces modifications uniquement par le contexte revient à définir les psychédéliques comme des « lubrifiants non spécifiques des changements de croyance ». Or, les croyances non-matérialistes existent de par le monde, évoquant éventuellement des processus psychologiques universels pouvant être à l'origine de ces phénomènes. Parmi ces processus, il y a celui de la mentalisation, capacité à percevoir les émotions, les intentions et l'agentivité¹⁸ des éléments externes à soi. Enfin, l'apprentissage par l'expérience directe apparaît être un aspect majeur des changements de croyance, tant le sentiment d'accès direct à quelque chose chargé de sens, ce sentiment noétique, peut être présent. Concernant les limites, l'étude de Nayak (2023) est rétrospective. Les personnes interrogées avaient déjà changé de croyance. On peut ainsi interpréter l'étude concernant la direction de ces changements plutôt que sa magnitude. Autrement dit, la consommation de psychédéliques n'est pas systématiquement corrélée à un changement de croyances.

Les études de Timmerman et Nayak présentent un biais de sélection. Elles sont susceptibles d'avoir attiré une population plus sensible aux questions liées à la spiritualité. L'idéal serait de répliquer l'étude avec une population naïve des changements possibles de croyance métaphysiques, et de contrôler suffisamment de paramètres pour limiter l'influence du contexte. Les futurs essais cliniques pourraient inclure dans leur protocole des mesures de ces changements pour comprendre la probabilité qu'une expérience psychédélique puisse affecter les croyances métaphysiques.

Pour atténuer le biais de sélection, une publication plus récente (305) vient modérer ces résultats exceptionnels avec une étude longitudinal observationnelle basée sur un questionnaire publié en ligne. L'intitulé de l'étude ne mentionnait pas porter sur les changements de croyances. Les individus recrutés dans cette étude ont été cette fois-ci interrogés uniquement concernant la prise de psilocybine, peu importe le contexte, dont seulement une minorité dans un contexte cérémoniel. Leurs résultats indiquent peu de changement concernant les croyances métaphysiques (matérialisme, idéalisme, dualisme, déterminisme) ou l'affiliation religieuse. Cependant l'augmentation d'attribution d'expérience consciente aux êtres vivants non-humains reste significative (idées liées au

par les sciences naturelles. À l'heure actuelle, le naturalisme est le point de vu dominant en philosophie de l'esprit (303)

¹⁸ *Agency* en anglais. Concept philosophique, selon lequel un « agent » est identifiable par sa capacité à agir sur le monde à travers sa subjectivité et ses actions.

panpsychisme et animisme). Ces résultats sont encore une fois préliminaires mais ont comme intérêt de modérer l'assertion selon laquelle les psychédéliques classiques bouleversent systématiquement les croyances des individus.

Si la modification de la perception de soi fait partie de l'objectif de la thérapie psychédélique pour des patients diagnostiqués de pathologie psychiatrique, l'expérience psychédélique paraît pouvoir véhiculer des modifications des croyances au-delà de son individualité. Il est possible que le questionnement de l'existence soit bénéfique philosophiquement pour l'individu, encore faut-il que celui-ci ait un cadre à sa disposition pour donner du sens à cette nouveauté. Dans cette optique, le philosophe Peter Sjöstedt-Hughes propose d'incorporer dans la thérapie psychédélique un « volet métaphysique ». À disposition des patients pendant la phase d'intégration, une « matrice métaphysique » serait apte à augmenter les bénéfices thérapeutiques. Les patients pourraient ainsi éviter de qualifier certaines expériences de « délirante », et réussir à leur donner un sens en accord avec un cadre métaphysique existant (306).

Dans une tentative de naturaliser l'expérience psychédélique, le professeur de philosophie Chris Letheby, dans son livre « Philosophy of Psychedelics », remet en question ce qu'il nomme « *The metaphysical belief theory* ». Comme exprimé dans la partie précédente, les expériences mystiques et les croyances métaphysiques non-naturalistes engendrées seraient sous-jacentes aux bénéfices thérapeutiques des psychédéliques. C. Letheby reconnaît leur existence, mais propose que l'amélioration de la santé mentale, bien que corrélée, serait indépendante de la survenue de changements de croyance, relégués au rang « *d'illusions métaphysiques* ». Les processus neurologiques et psychologiques liés aux modifications de la perception de soi et de ses représentations seraient davantage crédibles pour expliquer l'amélioration de l'état de santé mentale des individus (303). Dans une publication plus récente, Letheby admet cependant que sa théorie est limitée, notamment concernant la réduction de la peur de la mort. En effet, quand les expériences psychédéliques réconcilient les gens avec leur mortalité et leur donnent le sentiment que la vie a un sens, elles le font principalement à travers la compréhension subjective « qu'il y a plus dans l'univers et la conscience que ce qu'une vision purement matérialiste du monde voudrait nous faire croire » (307).

2.3 Cadres d'apprentissages

Les expériences d'individus en cadre privé ou festif sont tout à fait légitimes mais sortent de notre propos. En dehors de ces contextes et à disposition des esprits occidentaux, trois cadres organisés coexistent (figure 2) (308) :

1. Le cadre néo-chamanique. Ce terme englobe un large panel de pratiques. Il s'agit globalement d'approches inspirées de savoir-faire perçus comme traditionnels. Il peut être un syncrétisme entre pratiques amazoniennes couplées à des éléments du christianisme, au sein d'églises comme le Santo Daime ou l'União de Vegetal. Il peut être une association entre savoir-faire de spécialistes rituel amazoniens et accompagnement psychothérapeutique, comme dans de nombreux centres de retraites d'ayahuasca. Le centre Takiwasi, en Amazonie péruvienne, est unique en son genre. Le parcours de soin proposé est basé sur des concepts du *vegetalismo* (prise d'ayahuasca et diètes de plantes), associés à une prise en charge psychothérapeutique et une pratique d'exorcisme catholique. Les soins prodigués au sein de Takiwasi sont historiquement ciblés pour traiter la toxicomanie même si les diètes et retraites sont maintenant ouvertes à tous. Le médecin et guérisseur Jacques Mabit propose aux patients une perception de leur état pathologique comme la conséquence d'une infestation d'agent malveillant, dès lors sensible à des techniques d'exorcisme, associées aux rituels d'ayahuasca (111). En Europe, des organisations discrètes proposent également leurs compétences. Leurs protagonistes s'inspirent de pratiques amazoniennes ou s'associent directement avec des spécialistes rituel autochtones ou métis. La diversité des pratiques du cadre « néo-chamanique » se situe globalement dans un cadre métaphysique idéaliste, panthéiste ou animiste¹⁹.
2. Le cadre de la recherche psychédélique est très spécifique. Relativement peu d'individus y ont accès. Ce cadre contrôlé voit les psychédéliques classiques tels des objets d'étude. L'objectif ici est de générer des données scientifiques à travers des cerveaux de volontaires, comprendre les mécanismes neurobiologiques et créer des modèles d'explication. Les techniques modernes d'imagerie (EEG/ IRMf) sont largement utilisées en recherche psychédélique. Perturber le cerveau grâce aux psychédéliques classiques permet non seulement de modéliser l'expérience psychédélique mais également d'enrichir les connaissances à propos de la conscience et de l'esprit humain. Le cadre métaphysique ici est celui des sciences naturelles, matérialiste, physicaliste, naturaliste.
3. Le cadre de la thérapie psychédélique est en plein développement. Son objectif est la médicalisation des psychédéliques classiques, soit l'intégration de la thérapie psychédélique dans les parcours de soin actuels de la *médecine basée sur les preuves*.

¹⁹ Idéalisme (métaphysique) : philosophie selon laquelle l'esprit précède la matière. Panthéisme : philosophie selon laquelle tout ce qui existe est Dieu et Dieu est le tout. Ni extérieur, ni supérieur au monde, Dieu est immanent à la nature. Animisme : ontologie qui attribue une intériorité, une subjectivité aux êtres vivants non-humains et aux éléments naturels.

La recherche clinique a pour objectif de constituer des preuves robustes pour convaincre les instances réglementaires (FDA, EMA) de l'efficacité de la « thérapie psychédélique ». La finalité serait de doter la psychiatrie de cette nouvelle modalité, à proposer aux patients diagnostiqués. Le cadre métaphysique initial de la thérapie psychédélique est celui de la médecine occidentale, matérialiste, physicaliste, naturaliste.

Si ces trois cadres ont en commun l'utilisation de psychédéliques classiques, les substances employées sont distinctes. Le cadre néo-chamanique utilise l'ayahuasca, des psilocybes endémiques ou cultivés. La recherche utilise des substances synthétisées en laboratoire. La thérapie psychédélique, aujourd'hui au stade de recherche clinique, doit avoir recours à des substances produites selon les conditions particulières GMP, imposant un coût excessif pour une dose classique, soit des montants exorbitants pour une cohorte de patients. Les cadres conceptuels entre ces trois approches diffèrent largement. Les pratiques traditionnelles ou néo-chamaniques ont un cadre conceptuel enrichi par l'expérience psychédélique. À l'inverse, les cadres conceptuels de la science et de la thérapie psychédéliques ne sont pas empruntés à l'expérience psychédélique mais cherchent à naturaliser l'expérience psychédélique, à la rendre compatible avec l'ontologie matérialiste dans laquelle la science et la médecine évoluent. Ces différences conceptuelles sont-elles seulement réconciliables ?

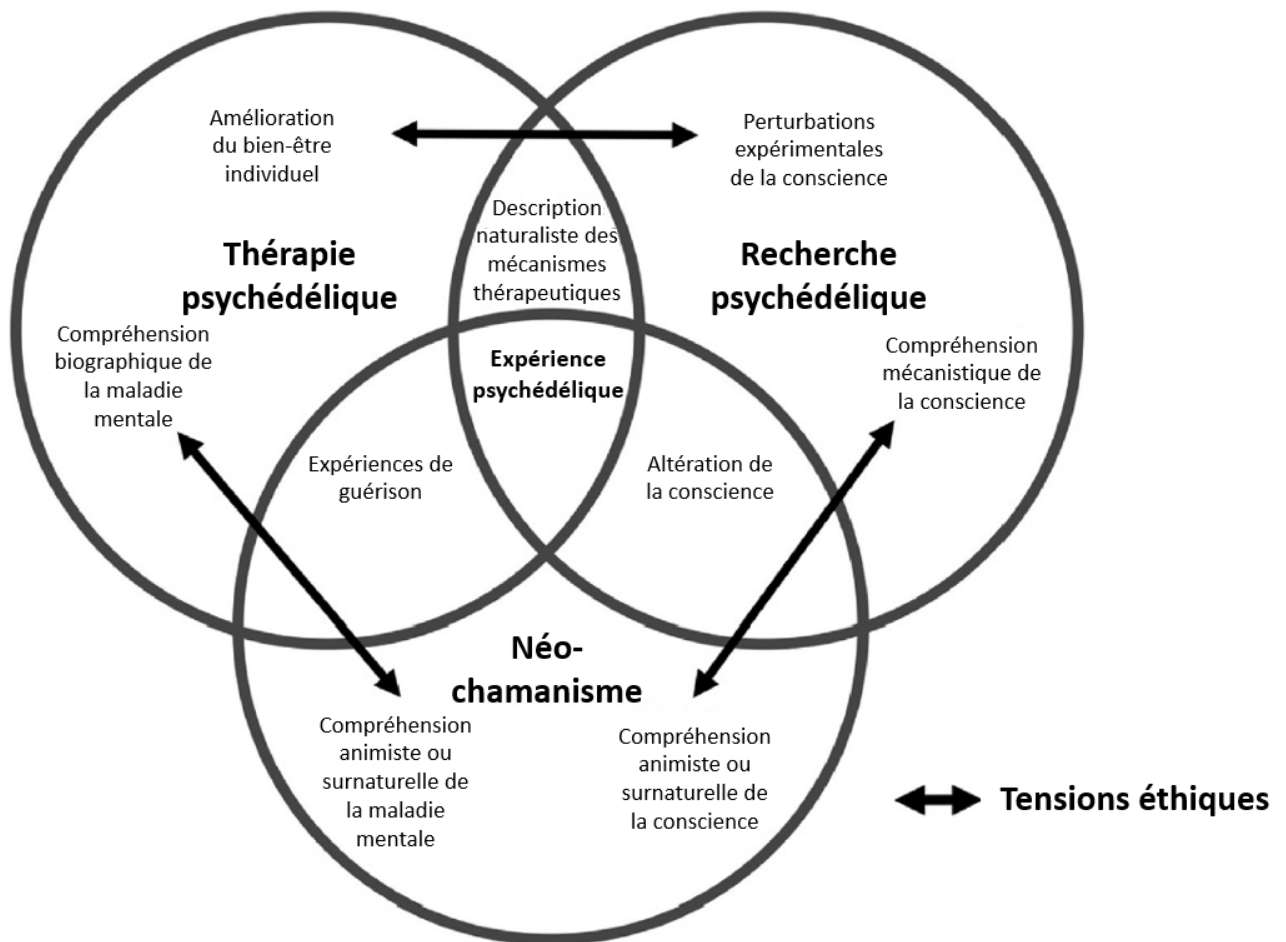


Figure 35 : illustration résumée des trois cadres présentés, leurs points et communs et leurs différences conceptuelles (308)

2.4 Importance du contexte

2.4.1 Contexte rituel

C'est dans un contexte rituel²⁰ que l'homme occidental du XX^{ème} siècle a officiellement consommé pour la première fois des champignons à psilocybine. Gordon Wasson et Allan Richardson ont participé, une nuit de Juin 1955, à une cérémonie officinée par Maria Sabina et sa fille, *curanderas*²¹ mazatèques. Les champignons employés, *los niños santos*²², sont des carpophores de l'espèce *Psilocybe mexicana*. On les consomme par paires. Le banquier mycophile et son ami photographe ont ainsi participé à une *velada*²³ avec une vingtaine de villageois de Huautla de Jiménez, dans la *Sierra Mixteca*, dans l'état d'Oaxaca, au Mexique. Tous ont revêtu leurs plus beaux costumes, les femmes en *huipiles* aux broderies chatoyantes, les hommes habillés de blanc sous leurs sarapes colorées. La communion commence tout d'abord par l'ingestion d'une boisson à base de *Theobroma cacao*²⁴, nourriture des dieux. La *curandera* nettoie les champignons, les purifie à travers la fumée d'une résine incandescente et les place sur l'autel dédié à des idoles chrétiennes. Elle en réserve 13 paires pour sa fille, treize paires pour elle avant de distribuer à chacun 6 paires de psilocybes. La nuit avance et les visions naissent chez les deux néophytes. Les mouvements de Maria Sabina vont par vagues, elle fredonne. Des syllabes se forment, les paroles émergent, les cantiques fleurissent. La fille se joint à la mère, elles chantent juste, sans insister mais avec autorité. C'est tout juste descriptible, tendre, touchant, frais, vibrant, riche. Le langage mazatèque est alors perçu comme un instrument sensible et poétique. L'auteur se demande si son interprétation de la performance est le fruit de l'effet des champignons. Il en conclut ensuite que ses effets sont autant visuels qu'auditifs. La guérisseuse se lève, danse en rythme, claque ses mains, son corps devient percussion. Les rythmes sont complexes, les sons rebondissent, impossible de comprendre enfin la provenance. Les villageois mazatèques prêtent leur voix à l'expérience, s'exclament de joie, en adoration, leurs voix sont en harmonie. Pour la première fois de son existence, Gordon Wasson comprend le sens profond de l'extase (191).

Maria Sabina connut hélas un sort tragique. Gordon Wasson, en publiant « *Seeking the magic mushroom* » dans le magazine *Life* en 1957, fut à l'origine de la médiatisation de ses veillées nocturnes et d'un déferlement d'occidentaux, bouleversant la dynamique de son village (309). L'usage rituel des psilocybes par le peuple Mazatèque existe toujours (310) mais cette tradition est bien plus discrète que la popularité maintenant internationale de l'ayahuasca.

²⁰ Selon l'Académie française, un rituel est un « ensemble de gestes, paroles et attitudes prescrits aux membres d'une religion, d'une communauté, d'une société pour l'accomplissement d'une célébration ou dans une circonstance particulière ».

²¹ *Curandera* = guérisseuse. Maria Sabina était poétesse et pratiquait la divination.

²² *Los niños santos* = les petits saints

²³ *Velada* = veillée nocturne

²⁴ Du grec ancien *θεός*, « dieu », et *βρῶμα*, « nourriture »

L'ayahuasca est une culture vivante chez une grande diversité de peuples du bassin amazonien. Sa consommation est nocturne, accompagnée de techniques rituelles variées. Dans le cadre d'une pratique autochtone, elle connaît de multiples usages. Elle peut être consommée lors de rituels collectifs accompagnés de chants et de danses ou pour localiser le gibier, gérer les conflits locaux, percevoir des endroits lointains, pratiquer la divination ou soigner en communiquant avec certains esprits. L'ayahuasca peut ainsi avoir un rôle primordial dans le maintien de la cohésion sociale et dans l'interprétation des événements du quotidien. Le spécialiste rituel a un rôle de médiateur, à l'interface entre le monde des humains et le monde des esprits. (311).

Au sein du *vegetalismo*²⁵ métis péruvien, l'ayahuasca était initialement consommée dans une clairière de la forêt, chez le guérisseur ou chez un patient nécessitant d'être soigné. Il y a un savoir-faire commun entre les praticiens, mais chaque *vegetalista* peut user de techniques qui lui sont propres. Avant de distribuer et de boire l'ayahuasca, certains invoquent des figures du christianisme, d'autres leurs ancêtres ou des esprits alliés en chantant des *icaros*²⁶. Ils protègent le lieu avec des *arcanes* pour se prémunir d'attaques d'entités malveillantes ou de sorciers et leurs *virotes*²⁷ (107). L'attirail de base du guérisseur est simple, une *schacapa*²⁸ faite de feuilles d'une graminée pour accompagner en rythme les *icaros*, des cigarettes de *mapacho*²⁹ et des bouteilles d'*agua florida*. Le guérisseur utilise ce matériel pour purifier, protéger, diagnostiquer, soigner (107). Les *icaros* ont de multiples fonctions dont la protection, la guérison, l'invocation et la navigation dans l'expérience visionnaire.

Bien que des espèces psychotropes telle que *Psilocybe semilanceata* soient présentes dans nos écosystèmes français, il n'y a chez nous ni de tradition connue de guérisseurs, ni de savoir-faire hérité et transmis associé à leur consommation.

2.4.2 Contexte non informé

Une utilisation récréative non documentée des psychédéliques ne constitue pas un cadre optimal pour prédire la non survenue d'expériences traumatisantes. Ce mode de consommation est peu souvent accompagné d'informations éclairées ou de démarche de réduction des risques. La modification des perceptions sensorielles dans un cadre social ordinaire peut induire des réactions imprévisibles. La consommation de psychédéliques dans un cadre festif implique la présence de facteurs externes non contrôlés : stimuli visuels et

²⁵ Le *Vegetalismo* est une pratique chamanique métis en Amazonie péruvienne, dans la continuité des pratiques de tribus autochtones mais principalement axée sur la guérison. Durant leur initiation, ses praticiens, les *vegetalistas*, suivent des restrictions alimentaires et comportementales, vivent des périodes d'isolement dans la forêt, consomment l'ayahuasca et diètent des plantes maîtresses. Ils créent ainsi une alliance avec les esprits de ces plantes, reçoivent des enseignements (dont des chants sacrés, les *icaros*) et apprennent des techniques rituelles pour naviguer dans les mondes spirituels, protéger, diagnostiquer et guérir.

²⁶ Chants sacrés, propres à chaque *vegetalista*. Ils sont reçus lors de leur initiation, de la part des plantes enseignantes : pendant les diètes, lors des cérémonies d'ayahuasca et pendant les rêves. Ils ont de multiples fonctions : protection, guérison, invocation ou encore navigation dans l'expérience visionnaire (107).

²⁷ Flèches magiques, maléfiques apportant maladie

²⁸ Schacapa : Hochet rituel, composé de feuilles et branches de plantes du genre *Parania*.

²⁹ *Nicotiana rustica*. Tabac toujours présent en cérémonie d'ayahuasca. Plante maîtresse aux multiples fonctions : médiation avec d'autres esprits de plantes, purification du corps, guérison de maladies (107)

auditifs intenses et présence de nombreuses personnes inconnues. Un « trip » à faible dose peut accompagner agréablement le consommateur dans sa soirée, mais la variabilité interindividuelle couplée à la non maîtrise du dosage peut transformer le rêve en cauchemar. L'expérience enivrante est alors perçue comme envahissante et peut être rejetée. Ce rejet peut bouleverser l'expérimentateur et le faire basculer vers la crise d'anxiété, la paranoïa, la psychose, en lui imposant une surinterprétation d'éléments du monde externe. Il peut ainsi vivre un sentiment très fort de quelque chose d'irréversible, d'aller tout droit vers la folie, pouvant même oublier que ces sentiments vécus ont été engendrés par la consommation d'un agent psychédélique sérotoninergique.

Par exemple, Albert Hofmann, lors de la première expérience intentionnelle du LSD, le 19 avril 1943, ingéra 250µg de la substance. Il n'était, a priori, pas prêt pour l'expérience. En effet, il décrit celle-ci comme étant initialement déplaisante, caractérisée par une altération de la perception, un sentiment de peur et de paranoïa : son voisin fut transformé en « sorcière malveillante et insidieuse portant un masque coloré ». Il perçut alors une « désintégration du monde externe », une « dissolution de son égo », envahi par une peur terrible de devenir fou (312). Il peut paraître raisonnable de penser qu'une telle expérience puisse avoir des répercussions négatives, néanmoins, la description de l'état mental du Dr Hofmann, au lendemain de cette expérience, laisse penser qu'il en est tout autre : « Je me suis ensuite endormi pour me réveiller le lendemain, la tête claire...Une sensation de bien-être, et de vie renouvelée parcourait mon être » (312).

Hélas, tout le monde n'a pas la chance d'Albert Hofmann. Aux États-Unis, un homme de 25 ans est amené à l'aube aux urgences par les services de police, après être entré par effraction dans une boîte de nuit et dégradé les lieux. Il était employé de l'établissement. La police l'a trouvé en sous-vêtements, une bouteille d'alcool à la main. Son discours est incohérent, délirant, convaincu d'être un personnage de fiction. Après entretien avec un psychiatre, il décrit avoir consommé de la DMT. Sa capacité de jugement est altérée, il est diagnostiqué de délire de grandeur. Le patient indique consommer de l'alcool et du cannabis régulièrement, rarement du LSD. D'après sa famille, il était isolé depuis 5 mois. Son état s'est amélioré petit à petit. Traité par antipsychotique, il est libéré après 20 jours d'hospitalisation.

Toujours aux États-Unis, un homme de 22 ans est amené aux urgences par la police, arrêté pour agitation après avoir causé des dommages matériels dans une fête chez un ami. Les services de secours le trouvent en train de se débattre par terre, hurlant de façon incohérente. Son état d'agitation nécessite l'administration intramusculaire de 400mg de kétamine pour contrôler son comportement, sa saturation en oxygène tombe à 83% après son arrivée à l'hôpital, nécessitant une intubation. Il est extubé 4h30 plus tard. Aucune médication par antipsychotique requise, son état se résolvant petit à petit. Il confirme à l'équipe hospitalière avoir consommé de la DMT la nuit précédente. (313).

En France, quatre amis se réunissent, trois consomment des psilocybes, le quatrième, uniquement du cannabis. Au cours de la soirée, l'un d'entre eux s'isole dans la salle de bain, en ressort nu, adopte un comportement agité et agressif et se dirige vers le balcon. Un de ses amis tente de l'en empêcher mais le malheureux réussit à sauter du deuxième étage, l'issue est fatale. L'autopsie révélera de multiples traumatismes ayant causé la mort, associée à la présence

de psilocine dans les échantillons sanguins de la victime (314).

Dans une revue concernant les expériences difficiles liées à la consommation de champignons les réponses de 1993 personnes ont été rassemblées : 11% ont déclaré avoir été un danger pour leur intégrité physique ou celle d'autrui, 2,6% déclarent avoir eu un comportement agressif envers eux-mêmes ou un proche (315). Cinq personnes ont déclaré une augmentation des idées suicidaires, dont 3 tentatives de suicide. Néanmoins, six personnes ayant eu des idées suicidaires auparavant, ont déclaré être en rémission complète. Une étude rapporte que 8,9% d'individus ont subi les conséquences d'une expérience psychédélique difficile (40).

En France, il existe des espaces de liberté associés à certains styles de musique électronique. Dans ces lieux d'expérimentation sociale à grande échelle où les conventions ordinaires sont écartées, une grande variété de consommations de psychotropes existe. Cette consommation est approvisionnée par une multitude de produits illicites sans information concernant ni leur provenance, ni leur concentration, ni leur qualité, sans véritable information éclairée, conséquence directe d'une politique globale de prohibition. La prévention et la réduction des risques sont les deux seuls aspects de santé publique existant pour palier à ces manques. Des associations telles que Médecins du Monde ou Techno+ assument ce rôle depuis de nombreuses années, et fournissent gratuitement le matériel et les informations nécessaires pour réduire les risques liés aux consommations en milieu festif. Il existe en dehors de ces milieux, des institutions dédiées à la réduction des risques liés aux consommations (CAARUD, CSAPA, association AIDES).

Concernant plus précisément les psychédéliques, il existe en France des associations telles que la Société Psychédélique Française (SPF) ou la Société Psychédélique de Lyon (SPL), qui organisent conférences scientifiques, rencontres grand public, et groupes de support entre usagers. En 2022, ces associations ont rédigé de manière collaborative un manuel de réduction des risques très complet, et accessible librement sur le site internet de la SPF³⁰.

2.4.3 Set & setting : Origines

Parler du *Set & Setting*, c'est prendre en considération l'importance des facteurs extra-pharmacologiques concernant l'expérience psychédélique. L'origine de l'expression est indéfinie (316) mais largement popularisée dans les années soixante par Timothy Leary. Les chercheurs de l'époque comprennent rapidement l'importance d'un contexte naturaliste, non structuré (sans tests psychologiques ou médicaux), en petits groupes (317). Le « set » se réfère à la préparation de l'individu, la structure de sa personnalité, son état mental. Le « setting » renvoie à l'environnement physique, social et culturel dans lequel la substance est consommée. Leary écrit en 1966: « *Set and suggestive context account for ninety-nine percent of the specific response to the drug. Thus, you cannot sensibly talk about the effects of psilocybin. It is always the set and suggestive context triggered off by the drug. A fascinating*

³⁰ <https://societepsychedelique.fr/fr/blog/psyche-de-liques-manuel-de-re-re-duction-des-risques>

tension between these two factors -set and context- inevitably develops. If both are positive and holy then a shatteringly sacred experience results. If both are negative then a hellish encounter ensues. » (318). Soit en français : « Le cadre et le contexte suggestif comptent pour 99% de la réponse spécifique à la substance. Ainsi, on peut difficilement parler des effets de la psilocybine. C'est toujours dans un cadre particulier que l'expérience est déclenchée par la substance. C'est un savant mélange entre ces deux facteurs : l'état d'esprit et l'environnement physique. Si les deux sont sains et positifs, une expérience bouleversante et sacrée peut émerger. Si les deux sont négatifs, une rencontre infernale s'ensuit ».

Grâce aux travaux de l'historienne de la médecine Zoé Dubus, les travaux de trois pionnières dans la thérapie psychédélique et son contexte ont refait surface (319) :

Joyce Martin, psychiatre, commence ses travaux d'utilisation du LSD en psychothérapie en 1954. Elle publie son analyse 10 ans plus tard et prône un soutien direct et actif aux patients concernant leurs besoins émotionnels. Dans la continuité de sa tradition psychanalytique et le concept de « transfert », elle incite ses patients à la régression infantile en jouant le rôle de mère, aimante et affectueuse (320).

Margot Cutner, psychanalyste jungienne, insiste sur la nécessité que le patient soit dans la position la plus confortable possible, couplée à une supervision adéquate, à travers notamment l'utilisation du sens du toucher, en réponse au besoin de contact du patient, mimétisme du contact physique rassurant avec la mère. Elle prône une attitude attentionnée : être le plus doux et le plus accueillant possible pour que le patient se sente en confiance et adopter des expressions faciales d'amour, sans jugement (321)

Betty Eisner, à la fin sa carrière, écrit qu'une série d'expériences à faibles doses permet aux patients de progressivement apprendre à lâcher prise. D'avoir confiance non seulement en la bienveillance du guide mais également aux processus enclenchés par la psilocybine (322).

Le « set » correspond à la préparation de l'état mental du patient : ses attentes, ses motivations, sa disponibilité mentale. A-t-il des tâches de la vie quotidienne laissées inachevées ? Des événements importants à venir ? Ces éléments peuvent constituer des distractions mentales. Ces éléments sont particulièrement importants dans les cas où l'expérience transcendantale est recherchée à travers la session psychédélique (322).

Le rôle du thérapeute est de fournir une information éclairée au patient : concernant la molécule, la dose, l'éventail des potentiels effets. Recommander au sujet d'autoriser l'expérience telle quelle vient, sans résistance : lâcher prise en toute sécurité.

Pour Eisner, la qualité primordiale et idéale du thérapeute est l'empathie. Une attitude dénuée de tout jugement. Il est également communément accepté que personne ne peut guider qui que ce soit lors d'un voyage psychédélique sans en avoir une expérience notable, sans exceptions (322).

Eisner est connue pour avoir amené le concept de « matrice », faisant référence à l'environnement duquel l'individu provient. Sa famille et sa situation de vie. L'environnement dans lequel il retournera après l'expérience. La vie de tous les jours dans laquelle il devra intégrer son expérience. Une bonne « matrice » est un environnement dans lequel les intérêts

des individus sont cohérents avec un contexte dépassant les individualités. Cet environnement devient celui dans lequel les individus peuvent se transformer et gagner en maturité. La matrice fait sens quand une communauté en tant que communauté thérapeutique est organisée autour de la session psychédélique. Le changement est plus facilement intégré si le contexte est ordonné plutôt que chaotique. Les membres d'une communauté thérapeutique deviennent la matrice nécessaire aux individus impliqués dans la thérapie par psilocybine. Un changement efficace est difficilement soutenable si l'environnement de vie est celui qui a causé les problématiques préalables (322).

L'utilisation des psychédéliques classiques par la psychiatrie française des années 1950 est diamétralement opposée aux modèles thérapeutiques anglo-saxon ou étatsunien, sans prise en compte aucune du contexte favorable requis pour obtenir des résultats thérapeutiques positifs. L'emploi du LSD par des psychiatres tels que Jean Delay ou Henri Ey sont dans la continuité des thérapies de choc³¹. Leur utilisation du LSD consiste principalement à induire une psychose chez leurs patients et à leur administrer dès lors de la chlozapine, le premier antipsychotique (28)

2.4.4 Set & setting : Actuellement

À l'image des « Bonnes Pratiques Cliniques » assurant une standardisation de la pratique de la recherche clinique, un entraînement spécifique pour la thérapie psychédélique a besoin d'être développé, homologué et licencié, pour maintenir des conditions assurant la sécurité du patient (41).

La réussite actuelle de la thérapie psychédélique se trouve dans sa ritualisation. Les thérapeutes font partie du « set » et du « setting ». Dans le « set », il y a le patient, avec ses traits de personnalité, son état de santé mental et physique, son environnement social et culturel, son rapport au monde, ses croyances. Il y a aussi le thérapeute avec sa personnalité, sa formation académique, son expérience clinique, son rapport au monde, ses connaissances théoriques à propos des psychédéliques, son expérience personnelle avec les états non ordinaires de conscience et ses qualités humaines. Si pour certains la familiarité des thérapeutes avec l'expérience psychédélique est nécessaire, il n'en reste pas moins que cette considération éthique est un débat intéressant (324).

Entre le thérapeute et le patient se forme une alliance thérapeutique (325). Celle-ci commence par une rencontre préalable à l'expérience. Une résonance peut exister grâce aux qualités humaines du thérapeute. Ces qualités lui permettent de transmettre des connaissances compréhensibles au patient : quels effets possibles et quels outils utiles pour naviguer face aux modifications perceptuelles, l'intensité vécue des émotions, la possible résurgence de souvenirs autobiographiques. Cette entretien de préparation est également l'occasion pour le patient de parler de son vécu, son enfance, ses relations humaines, ses émotions. Le patient doit être à l'aise d'aborder tous les sujets possibles, le thérapeute pourra ainsi adapter son comportement pendant l'expérience en fonction de l'histoire

³¹ La thérapie de choc (électrochocs ou coma insulinique) avait pour objectif de désintégrer les fonctions psychiques et de les purger de leur caractère pathogène (323)

du patient (325). Pendant la phase de préparation, le thérapeute amène le patient à comprendre et à nommer ses intentions pour son processus de guérison (326).

Il est important qu'une information claire soit transmise à propos des éventuelles modifications à venir au niveau de la personnalité, de la perception de soi et du rapport au monde. Bien que puissent surgir des moments difficiles, parmi l'éventail des possibles existent la poésie, le merveilleux, la beauté, la douceur, l'acceptation, le pardon, la joie, l'amour. Il paraît important que ce champ lexical soit abordé pendant la phase de préparation en regard du caractère exceptionnel que de simples molécules puissent faire vivre de tels sentiments.

Pendant la préparation, le patient apprend également l'ensemble des comportements auxquels le thérapeute pourra avoir recours pendant l'expérience, il donne notamment son consentement concernant l'utilisation du contact physique comme élément rassurant pour l'aider à traverser un moment difficile (327).

Le ou les thérapeutes représentent un socle, une stabilité, des piliers, des gardiens. Leur présence physique rassurante permet de faciliter l'émergence de contenus difficiles. Le rôle des thérapeutes est d'être alerte, bienveillant, non jugeant. Il est préférable de n'intervenir qu'à la demande du patient ou pendant un moment qui apparaît difficile : par une parole reconfortante, une invitation à respirer, lâcher prise, une main tendue. Les thérapeutes doivent être formés en cas d'éventuelle réaction aiguë anxiogène ou paranoïaque. Une phase de préparation est ainsi réussie à travers l'alliance thérapeutique, le consentement éclairé, les intentions posées et la transmission d'outils de navigation pendant l'expérience.

Le « setting » regroupe tous les paramètres physiques du contexte d'administration : lieu, ambiance visuelle et sonore, température, posture du corps, déroulé de la séance.

L'idéal de la thérapie psychédélique serait d'avoir lieu éloignée de perturbations urbaines ou d'ambiance hospitalière (avec leur panoplie de luminosités, ambiances, odeurs ou sons synthétiques, industriels, anxiogènes). Au mieux, l'environnement est soigneusement accommodé d'une ambiance lumineuse chaleureuse, un mobilier artisanal, un lit/canapé spacieux et confortable, éventuellement des objets d'art sans connotation religieuse, des fleurs, des photographies de milieux naturels. Il peut être proposé au patient d'amener un objet qui lui est cher.

La musique joue un rôle central (328) et sans possibilité d'un guidage dynamique, une préparation assidue de listes de lecture musicales est nécessaire. Le choix de musiques sans paroles ou connotation religieuse paraît approprié. Il est judicieux de proposer au patient plusieurs listes de lecture musicale selon sa préférence. La musique est diffusée au casque, et un masque occultant peut être proposé pour faciliter l'introspection et l'immersion dans l'expérience psychédélique (329).

Un élément clé est le souhait que la thérapie psychédélique puisse véritablement sortir des milieux urbains. La sensibilité de l'expérience à l'environnement externe mérite une précision importante. Certaines perceptions *extra* ordinaires que l'expérience psychédélique peut promouvoir ne peuvent avoir lieu dans des lieux urbains confinés, aussi joliment décorés soient-ils. La guérison ne passe pas seulement par une compréhension psychologique et son accompagnement, elle passe par le corps. Il peut y avoir une complémentarité entre l'environnement physique proche et le corps physique, une résonance. Certaines personnes peuvent vivre une expérience de guérison grâce à la synergie entre l'expérience psychédélique

et des éléments organiques : un arbre, une rivière, une clairière, une montagne. Il ne s'agit plus ici d'éléments décoratifs mais d'éléments primordiaux, massifs, et actifs. La création de gîtes thérapeutiques semble pouvoir offrir ce choix : un environnement choyé en intérieur et un accès à l'extérieur.

Le « set » et le « setting » comptent pour la préparation et l'encadrement de l'expérience. La troisième phase aussi importante que les deux premières est l'intégration. L'intégration permet de donner du sens à l'expérience, de devenir un vécu quotidien. L'intégration est dans la continuité de l'expérience psychédélique. À l'inverse, l'ignorance de son importance peut entraîner un phénomène contre-productif déjà évoqué, le « spiritual bypassing » soit tout un ensemble de croyances, de comportements et de pratiques pour contourner, éviter de traiter ses problématiques émotionnelles ou psychologiques, sociales et physiques (330).

L'intégration est la pratique par laquelle l'individu s'engage activement dans le sens de son expérience psychédélique. Grâce à un effort volontaire et des pratiques de maintien, ce processus permet à la personne de saisir et d'incorporer progressivement les leçons et les enseignements dans la vie quotidienne, progressant ainsi vers une cohérence entre son monde interne et son monde externe (331).

2.5 Modèles d'explication des mécanismes neurologiques

Abordée dans le premier chapitre, la compréhension au niveau moléculaire profite d'un niveau de preuve avancé : l'expérience psychédélique est déclenchée par l'activité agoniste de la DMT ou de la psilocybine au niveau des récepteurs corticaux transmembranaires 5-HT_{2A}. La cascade de signalisation intracellulaire engendrée augmente l'excitabilité des neurones correspondant, soit une plus grande probabilité à transmettre un potentiel d'action excitateur. Cette modulation électrophysiologique entraîne une reconfiguration momentanée du fonctionnement au niveau supérieur, celui des aires corticales et des réseaux neuronaux. Trois modèles sont à l'heure actuelle valables et participent à la compréhension objective du comportement du cerveau pendant une expérience psychédélique. Ils sont brièvement présentés ici.

2.5.1 Modèle CSTC (cortico-striato-thalamo-cortical)

Ce modèle provient de l'équipe de Franz Vollenweider, du centre de recherche en psychiatrie de l'université de Zurich. Le thalamus, structure paire du diencephale, comprend en majeure partie des noyaux neuronaux projetant leurs axones dans tout le cortex cérébral. Dans le cadre du modèle proposé par Vollenweider et ses collègues, le thalamus est considéré comme une structure cérébrale majeure impliquée dans les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux effets induits par les psychédéliques classiques. Le thalamus a, parmi ses fonctions, celle de relai sensoriel entre les aires corticales sensorielles primaires et les aires corticales associatives³². Le thalamus permet de canaliser les données brutes extéroceptives (provenant des organes sensoriels) et les données intéroceptives (provenant des signaux internes du corps) avant de les envoyer aux aires associatives. Le modèle CSTC (Cortico-Striato-Thalamo-Cortical) postule que notre cerveau fonctionne grâce à des boucles de rétroaction entre les régions corticales, plusieurs régions du thalamus, et le striatum ventral. Les informations brutes reçues par les aires corticales primaires transitent par le thalamus qui les transmet aux aires corticales associatives pour être intégrées en une expérience subjective stable et fonctionnelle à l'individu. Le mécanisme de filtration du thalamus, contrôlé par le cortex préfrontal, préviendrait ainsi d'un surplus d'informations extéroceptives et intéroceptives (332) (333).

Dans le cadre du modèle CSTC, l'action des psychédéliques, grâce à leur activité agoniste au niveau des des récepteurs 5-HT_{2A} à la surface des neurones de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale, entraînerait un découplage entre le cortex et le thalamus. En conséquence, une augmentation du flux sensoriel reçu par les différentes régions corticales associatives affecterait ainsi l'expérience subjective des perceptions sensorielles, de la pensée et des fonctions cognitives. Selon ce modèle, les psychédéliques augmentent l'influx des neurones pyramidaux de la couche profonde V du cortex préfrontal, qui projettent leurs axones sur des neurones GABAergiques du striatum ventral. À leur tour, ces neurones inhibent les neurones GABAergiques pallido-thalamiques de la boucle CSTC. La disruption des neurones GABAergiques pallido-thalamiques résulterait en la désinhibition du thalamus, et donc à l'augmentation de l'influx sensoriel vers les régions associatives. Le thalamus ne jouerait ainsi plus son rôle de contrôle du « débit » d'informations sensorielles (156).

Cette perturbation de la régulation thalamique par un psychédélique classique, à plusieurs niveaux de la boucle CSTC, augmenterait non seulement l'afflux d'informations sensorielles, mais diminuerait également l'intégration de ces données brutes soit une augmentation de la connectivité entre le thalamus et les aires sensorielles primaires (recevant les afférences sensorielles) et une diminution de la connectivité entre le thalamus et les aires corticales associatives. La connectivité directe entre les aires sensorielles primaires serait également accrue.

³² Les aires corticales associatives, ou « cortex associatif » sont des régions du cerveau impliquées dans des processus cognitifs complexes. Elles intègrent l'ensemble des informations leur parvenant en une expérience cohérente entre les informations sensorielles, la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'exécution de tâches, etc.

Ce rapport inédit entre augmentation de l'influx sensoriel et diminution de leur intégration serait l'une des raisons desquelles découle les modifications de la cognition, de la perception de l'environnement et de la dissolution de la conscience de soi vécus lors d'une expérience psychédélique (figure 36). L'état de conscience non-ordinaire résultant de ce traitement momentanément inédit des afférences pourrait ainsi permettre, au niveau subjectif, d'appréhender une perception nouvelle de ses propres sens, de sa pensée, de son fonctionnement cognitif ainsi que de ses émotions pour éventuellement permettre l'émergence de solutions inédites à des problématiques difficiles à aborder dans un état de conscience habituel (333).

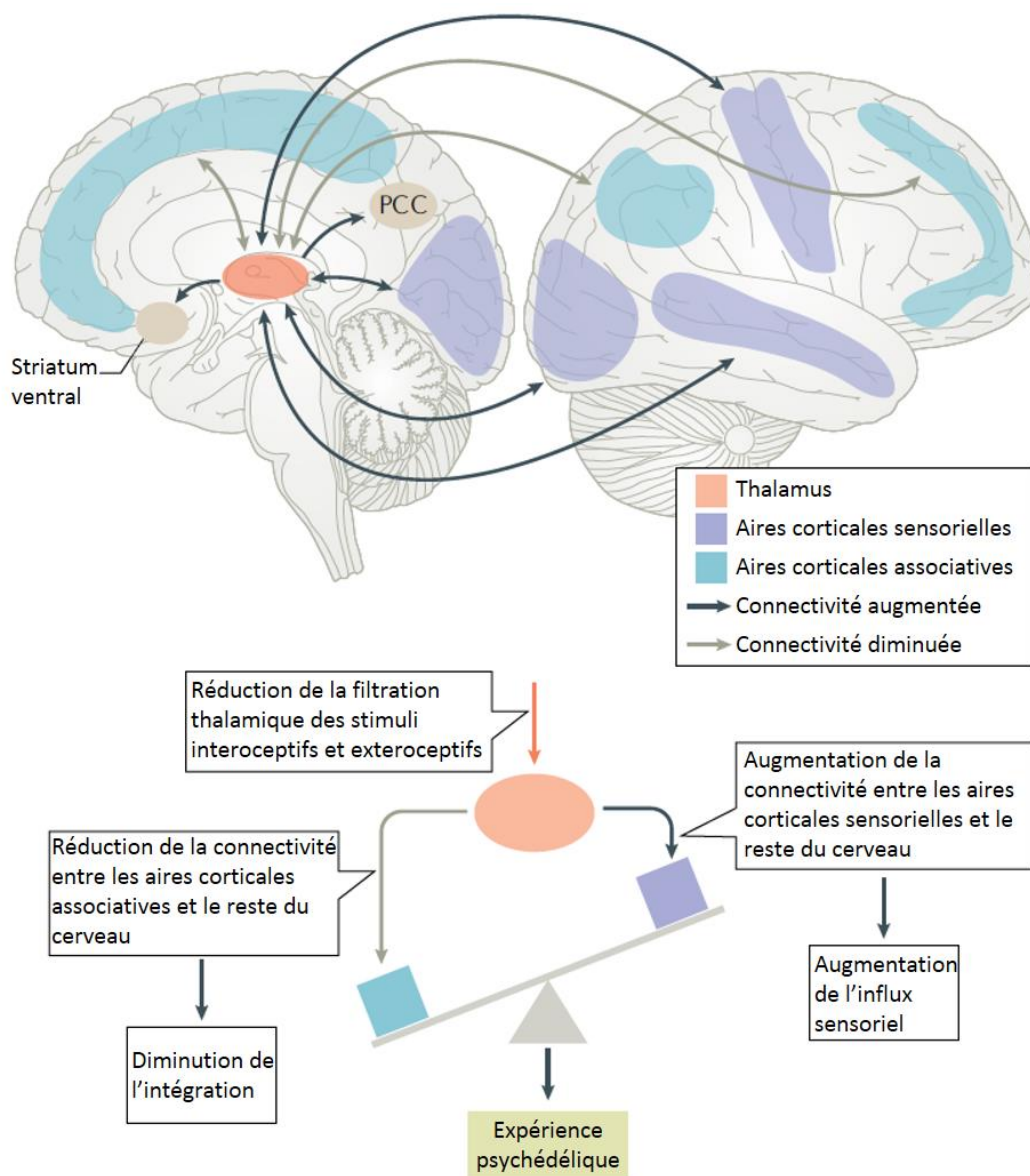


Figure 36 : Vue hypothétique des changements de connectivité cérébrale entre les différentes zones corticales, induits par les psychédéliques, dans le cadre du modèle CSTC – Hypothèse des mécanismes sous-jacents aux effets des psychédéliques (333).

2.5.2 Modèle REBUS

Le modèle REBUS (Relaxed Beliefs Under pSychedelics) (334) est basé sur le principe d'énergie libre (335) et l'hypothèse du cerveau entropique (336) eux-mêmes reposant sur l'hypothèse du cerveau bayésien :

1. Le principe d'énergie libre explique que tout système vivant qui se développe cherche à résister au désordre et à minimiser l'incertitude, portant cette caractéristique inhérente d'optimisation des représentations internes et d'échantillonnage de l'environnement.
2. L'entropie du cerveau correspondrait à un état de « désordre » sous-jacent à l'activité cérébrale et à la richesse du contenu subjectif. Les psychédéliques augmenteraient ainsi l'entropie cérébrale par enrichissement du contenu conscient. Certains états non ordinaires de conscience seraient le résultat d'une augmentation de cette entropie, dépassant un certain « seuil de criticalité ».
3. Le cerveau bayésien est une hypothèse de longue date en neurosciences selon laquelle notre cerveau fonctionne tel un système générant activement des prédictions de son environnement et capable d'en vérifier la validité. Le cerveau humain n'a pas besoin de se représenter ou de transmettre ce qu'il sait déjà prédire, seule compte pour lui l'erreur de prédiction : la maximisation de la vraisemblance d'un modèle des entrées sensorielles est équivalente à la minimisation de l'erreur de prédiction sur ces entrées (337).

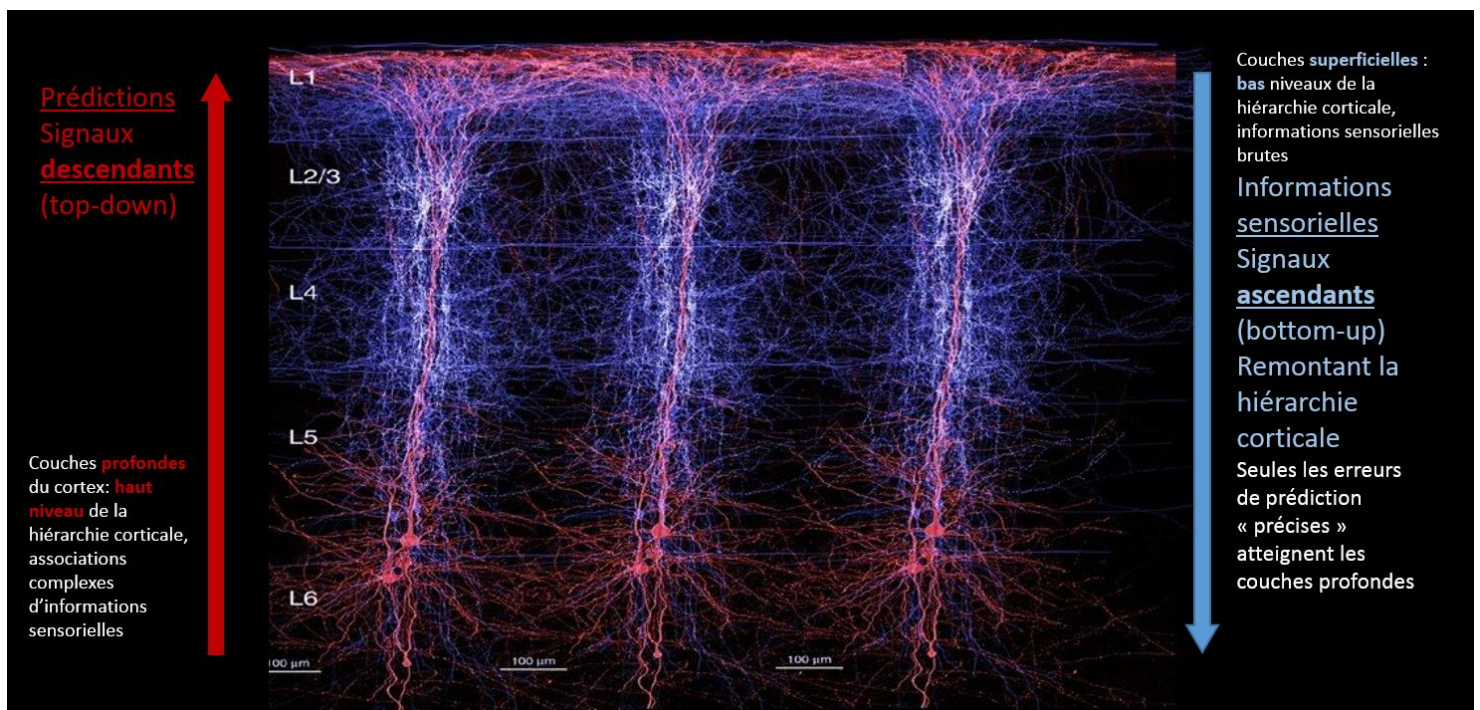


Figure 37 : vue schématique d'une aire du cortex cérébral organisée en couches et colonnes corticales formées par les neurones pyramidaux (338)

Le fonctionnement du cortex cérébral est basé sur une hiérarchie entre les différentes aires corticales. Les aires sensorielles primaires sont à la base de cette hiérarchie, elles reçoivent les informations brutes. Les niveaux supérieurs de la hiérarchie sont les aires corticales qui traitent une information de plus en plus complexe. Les aires corticales associatives sont au sommet de cette hiérarchie, intégrant l'ensemble des informations sensorielles avec les fonctions cognitives. Chacune de ces aires corticales est organisée en une succession couches corticales (figure 37). Les couches superficielles des aires sensorielles primaires reçoivent l'information brute, les couches profondes traitent l'information complexe, et chaque niveau successif traite une information de plus en plus complexe jusqu'aux aires corticales associatives de haut niveau gérant l'intégralité des informations sensorielles couplées aux fonctions cognitives, jusqu'à la pensée abstraite.

Selon le modèle du cerveau bayésien, les entrées sensorielles ne se propagent pas systématiquement jusqu'aux aires corticales associatives mais sont maintenues aux niveaux de base de la hiérarchie (figure 38). Le cerveau fonctionnerait ainsi par « inférence bayésienne », en émettant des *a priori* afin d'anticiper l'environnement. Le cerveau stabilise l'ambiguïté du monde externe en minimisant l'incertitude.

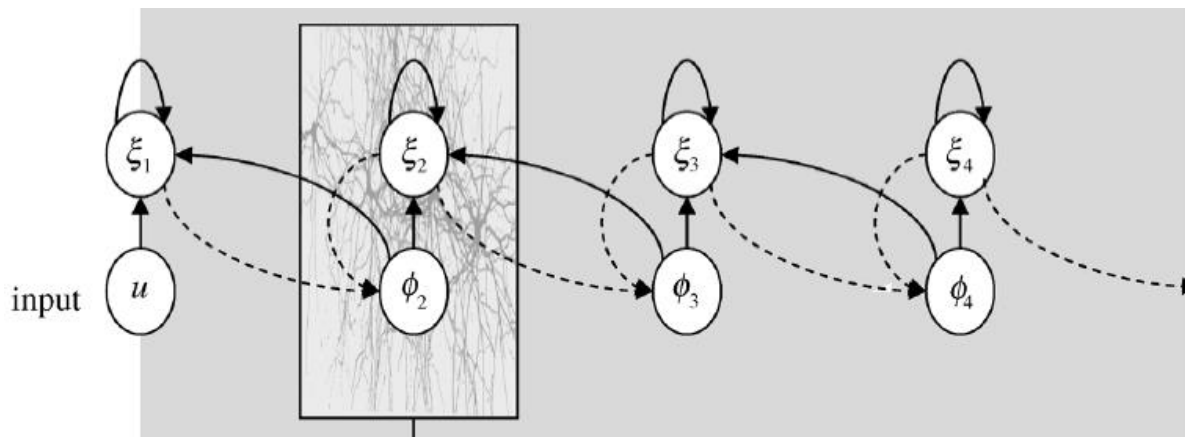


Figure 38 : Schéma de l'architecture du codage prédictif hiérarchique. Chaque colonne corticale de niveau $n+1$ prédit l'information du niveau n . La différence entre la prédiction du signal (signal descendant) et le signal sensoriel ascendant (de niveau n) produit une erreur de prédiction qui peut ainsi remonter la hiérarchie et mettre à jour le niveau $n+1$ et ainsi de suite (339).

Plus le cerveau prédit correctement les informations sensorielles entrantes, moins il est surpris, plus il économise de l'énergie. Il s'agit ainsi d'un équilibre dynamique entre prédictions sensorielles générées par les couches corticales profondes des aires corticales de « haut niveau » et informations sensorielles ascendantes des couches corticales superficielles des aires corticales de « bas niveau ». Les signaux « top-down » descendent la hiérarchie corticale et maintiennent les signaux « bottom-up » aux niveaux les plus bas de la hiérarchie corticale. Le cerveau tel un système prédictif impose perpétuellement son modèle interne du monde externe, dont les signaux prédictifs, ces *a priori sensoriels* « éteignent » la majeure partie des signaux sensoriels ascendants. Quand il y a une inadéquation entre une prédiction et un signal entrant, une erreur de prédiction est générée au niveau des couches corticales superficielles des aires corticales « de bas niveau ». Le signal, cette erreur de prédiction, remonte la hiérarchie corticale et permet une mise à jour du modèle interne du monde externe. Le « poids » du signal d'erreur de prédiction est modulé par une « pondération de

précision » des signaux sensoriels. Les signaux les plus fiables se voient attribuer une confiance plus grande pour remonter la hiérarchie corticale, atteindre les couches profondes des aires corticales au « sommet de la hiérarchie » pour mettre à jour le modèle interne du monde externe. Les informations sensorielles provenant des récepteurs sensoriels, erreurs de prédiction de faible précision, sont atténuées au niveau des couches corticales superficielles de bas niveau et ne peuvent pas atteindre les couches corticales profondes « de haut niveau » générant le modèle interne de l'environnement. Lorsque le signal prédictif descendant la hiérarchie corticale est en inadéquation avec le signal ascendant, une erreur de prédiction est générée. La pondération de cette erreur de prédiction permet à l'information *bottom-up* de se propager jusqu'aux niveaux élevés de la hiérarchie corticale et de mettre à jour, de façonner, d'affiner le modèle interne du monde, des autres et de soi.

Pour reprendre l'expression d'Albert Moukheiber, « *le réel est, de manière inhérente, un stimulus ambigu multi-stable, que nous sommes tous en train de stabiliser avec nos a priori. Vous êtes unique comme tout le monde, et cette unicité s'exprime par la manière dont vous stabilisez l'ambiguïté du réel. Nous sommes tout le temps en train de mettre de soi dans la manière dont nous percevons le monde. Nous ne percevons pas le monde de manière passive mais recevons des informations de manière partielle et partielle. Nous y mettons de soi pour leur donner du sens. Néanmoins il y a en permanence une interaction entre deux facteurs. Entre la stabilisation de l'ambiguïté du réel, opérée par mon cerveau et ses a priori et le contexte même de la situation dans laquelle je me trouve soit une tension entre mon cerveau qui crée un monde et le monde qui s'impose à mon cerveau* ». (340).

Selon le modèle REBUS, l'expérience psychédélique repose sur l'augmentation de l'excitabilité des neurones pyramidaux des couches corticales profondes, qui à travers l'activité des récepteurs 5-HT_{2A}, déstructure momentanément la hiérarchie corticale, « allège » le poids des *a priori* et lève l'atténuation des erreurs de prédiction. L'augmentation de l'entropie serait une signature neuronale des psychédéliques classiques et leur action entraînerait ce double phénomène de diminution du poids des prédictions « top-down » et d'augmentation de la sensibilité des signaux provenant des afférences sensorielles « bottom-up ». La levée du poids de la précision des *a priori* de haut niveau (autrement dit les attentes ou croyances à propos du monde, des autres, de soi), ces fameux signaux descendants « top-down » et l'augmentation simultanée du flux d'informations ascendantes (bottom-up) entraîne une rupture momentanée de la hiérarchie corticale fonctionnelle (figure 39).

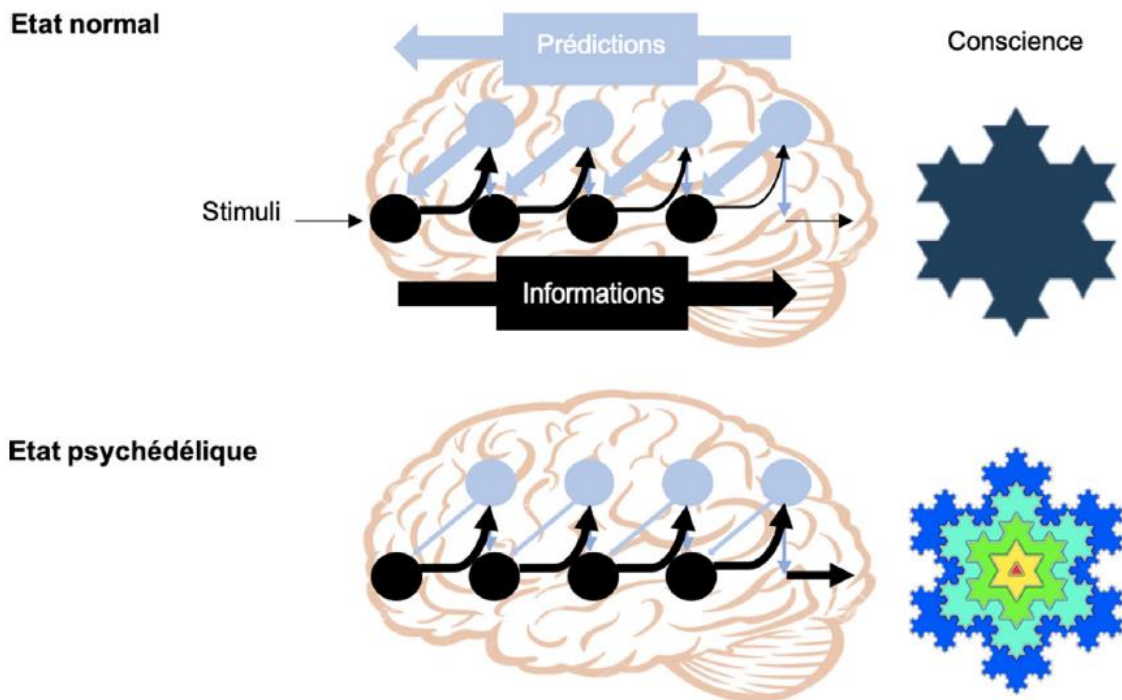


Figure 39 : État de conscience normale, les signaux descendants (top-down) exercent une contrainte forte sur les informations sensorielles ascendantes. État de conscience modifié par une substance psychédélique : levée des contraintes des signaux top-down, les informations sensorielles peuvent traverser la hiérarchie corticale, l'expérience conscience est libre d'entraves habituelles des prédictions sensorielles (341).

Concrètement, ceci expliquerait, entre autre, la fluidité visuelle de l'environnement, cette respiration vivante, vécue sous faible dose de psilocybine, notre perception n'étant plus contrainte à « cet objet solide et stable ». L'absence de mise à jour d'erreur de prédiction serait également à l'origine du phénomène de traceur visuel laissé par un objet en mouvement, une main, un oiseau qui passe dans le ciel. Notre cerveau échoue à mettre à jour instantanément le modèle de l'objet en mouvement (332)

À dose plus élevée, les régions corticales de haute hiérarchie seraient impactées. Le modèle REBUS se focalise principalement sur le « réseau de mode par défaut » (DMN en anglais pour Default Mode Network). Le DMN consiste en plusieurs régions neuronales fortement connectées entre elles : cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médian et jonction temporo-pariétale. Il a été découvert que l'administration de psilocybine entraîne une diminution de la connectivité fonctionnelle, au sein du DMN, entre le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur (342). Le DMN serait impliqué dans la représentation de « soi » (343) et d'après plusieurs études de l'équipe de Carhart-Harris, la réduction de connectivité fonctionnelle entre les régions du DMN est corrélée à la dissolution de soi vécue sous psychédélique (342). Ces résultats confortent le modèle REBUS et l'idée selon lequel le relâchement des prédictions sensorielles de haute hiérarchie se reflètent dans la désintégration du DMN et donc au niveau subjectif du modèle interne, de ces croyances que nous projetons sur le monde, sur les autres et à propos de soi et des schémas de pensée profondément ancrés.

Le versant thérapeutique du modèle REBUS se trouve dans une compréhension des désordres mentaux tels que des conséquences « d'hyper *a priori* », de prédictions inflexibles, de

croyances et de schémas de pensée rigides et résistants au changement. Ces prédictions « hyperpondérées » exerceraient ainsi un effet top-down fort sur toute autre croyance, action ou émotion. Ces *a priori*, ces « prédictions dysfonctionnelles » résistantes au changement sont l'une des caractéristiques des états dépressifs : rumination et auto-renforcement de pensées négatives (344). De plus, le syndrome dépressif majeur est associé à l'altération de connectivité fonctionnelle au sein du DMN (345). Selon REBUS, les psychédéliques classiques ont un potentiel thérapeutique dans plusieurs indications de pathologies mentales dont les causes neurobiologiques seraient cet excès de signaux descendants, ce modèle interne rigide et inflexible, en agissant directement sur le poids accordé à ces signaux au sein de la hiérarchie corticale (346).

Une critique émise contre le modèle REBUS est son omission du contexte social et culturel dans lesquels les expériences psychédéliques sont vécues intentionnellement par les humains. En effet, selon le modèle REBUS, l'expérience psychédélique constitue en elle-même un allègement des *a priori* sur le monde, soit un renouveau du modèle interne de l'environnement, incluses les croyances. Or, c'est sans prendre en compte le contexte réel dans lequel ces expériences sont vécues, en dehors des essais cliniques hautement contrôlés (347). Il s'agit de comprendre ici que le relâchement des *a priori* n'est peut-être qu'une partie de la réponse, et possiblement celle bénéfique. Parmi le champ des possibles de l'expérience psychédélique, il y a celui du renforcement des *a priori*, de renforcement des croyances ou de l'adoption de croyances erronées, potentiellement délétères ou illusives. Ces aspects sont traités, dans la continuité du cadre de compréhension REBUS, par le concept ALBUS (*Altered Beliefs Under pSychedelics*) intégrant REBUS et une autre facette de l'expérience : SEBUS (*Strengthened Beliefs Under pSychedelics*) (348). De plus, la diminution de connectivité fonctionnelle au sein du DMN, assertion fondamentale du modèle REBUS, ne serait pas exclusive aux psychédéliques classiques (156). Une limite supplémentaire du modèle REBUS est la volonté (ou fantasme ?) des chercheurs à son origine de trouver un substrat neurobiologique à des concepts issus de la psychanalyse freudienne (343).

2.5.3 Modèle CCC (Cortico-Claustro-Cortical)

Le modèle CCC est basé sur des données de neuro-imagerie des travaux de l'équipe du « Center for Psychedelic and Consciousness Research » de l'Université Johns Hopkins.

D'après le modèle CCC, le claustrum est une structure majeure à considérer dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux effets des psychédéliques classiques. Le claustrum est une structure paire, fine bande de matière grise, située sous la surface interne du néocortex, latéral au putamen et médial à l'insula, au niveau de chaque hémisphère (figure 40). Chacune de ces petites structures reçoit et projette des terminaisons nerveuses dans toutes les régions du cortex et certaines régions sous corticales (hippocampe, noyau caudé, amygdales, thalamus) (349).

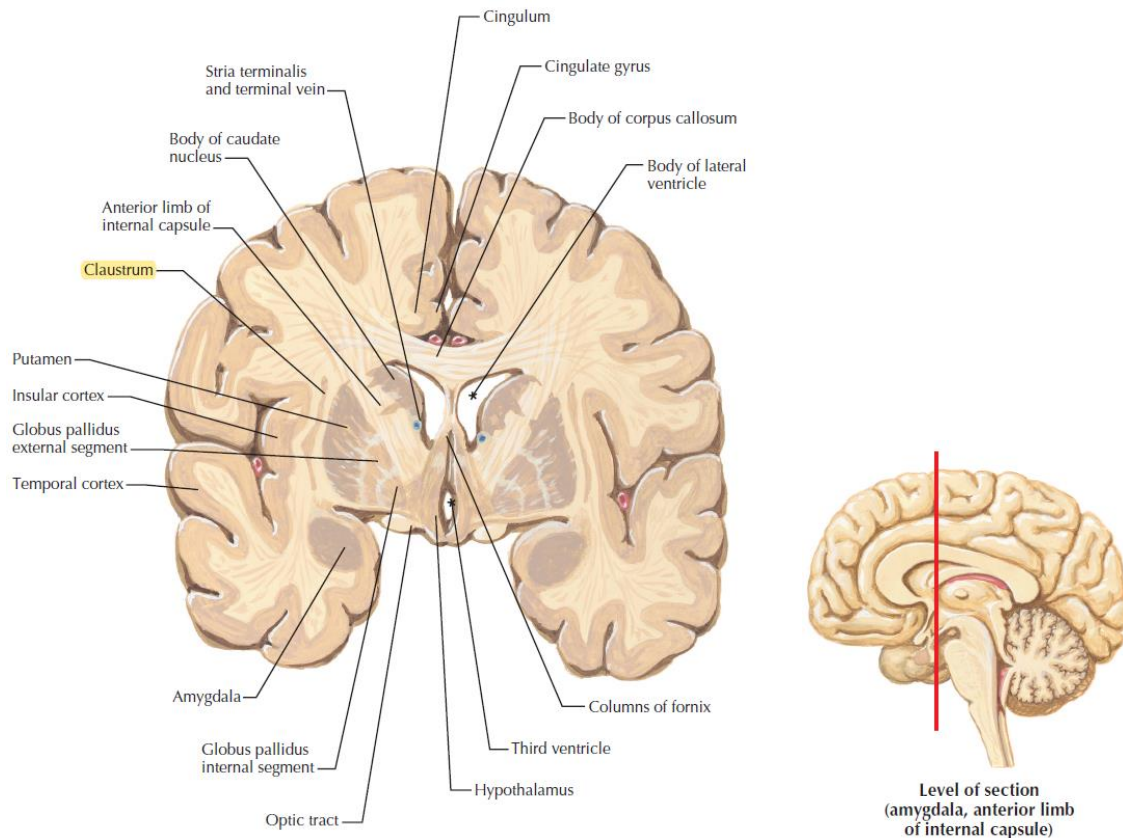


Figure 40 : Schéma indiquant la localisation du claustrum (350)

Le claustrum est en majeure partie composé de neurones glutamatergiques bidirectionnels comprenant une forte densité de récepteurs 5-HT_{2A} à leur surface. Leurs projections se retrouvent dans tout le cortex, et il est contrôlé par des neurones issus du cortex préfrontal (351). Le claustrum aurait un rôle de synchronisation des différentes aires corticales sensorielles en une activité cohérente, associant des sensations séparées en une expérience consciente unifiée (349). Il est probable que le claustrum ait un rôle dans le contrôle des fonctions cognitives et dans le soutien de l'activité des réseaux neuronaux de haut niveau (dans la hiérarchie corticale) (156).

Il y a, chez l'humain, une connectivité fonctionnelle entre le claustrum et le DMN, le FPN (réseau central exécutif ou réseau fronto-pariétal) et le cortex cingulé antérieur (faisant partie du réseau de sillance (SN)). Le claustrum, principalement contrôlé par des afférences neuronales provenant du cortex préfrontal, projette en retour des neurones qui inhibent l'activité corticale, suggérant un rôle dans la régulation des processus cognitifs médiés par le cortex préfrontal.

Le modèle CCC propose que le cortex préfrontal active le claustrum qui à son tour coordonne le recrutement de réseaux neuronaux spécifiques en fonction de la tâche cognitive à effectuer. Les neurones claustru-corticaux entraîneraient ainsi une synchronisation du signal nécessaire à la survenue de tel ou tel état neuronal pour l'accomplissement d'une tâche ou la survenue d'une l'activité mentale spécifique. Chez l'humain, lorsqu'une tâche nécessite une attention particulière le réseau central exécutif (FPN) et le claustrum sont activés, et le DMN désactivé.

Selon le CCC, l'activation des récepteurs 5-HT2A par un psychédélique classique entraîne un découplage entre cortex préfrontal et claustrum, entraînant une réduction du contrôle cognitif sur l'activation des réseaux corticaux DMN et FPN. La fluctuation habituelle entre les états neuronaux et leurs tâches cognitives associées est ainsi altérée. L'étude de Barrett et ses collègues montre que la psilocybine entraîne une diminution de l'activité du claustrum et de la connectivité fonctionnelle entre le claustrum et les réseaux corticaux DMN et FPN. Cette diminution d'activité du claustrum est corrélée avec les effets subjectifs entraînés par la psilocybine (352). Les preuves chez l'humain sont encore limitées, néanmoins, il est possible que la perturbation induite par les psychédéliques de ce système cortico-claustro-cortical contribue à la perturbation des fonctions cognitives induite par les psychédéliques (156).

2.5.4 Résumé

Trois équipes, trois modèles théoriques cherchant à comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents à l'expérience psychédélique (figure 41). Le modèle CSTC se focalise sur l'altération du filtre sensoriel thalamique entraînant une communication directe entre aires sensorielles et aires associatives. Le modèle REBUS base son explication sur une augmentation des signaux ascendants (bottom-up) et une diminution des signaux descendants (top-down). Le modèle CCC propose que la perturbation du fonctionnement normal du claustrum entraîne une désynchronisation des réseaux corticaux.

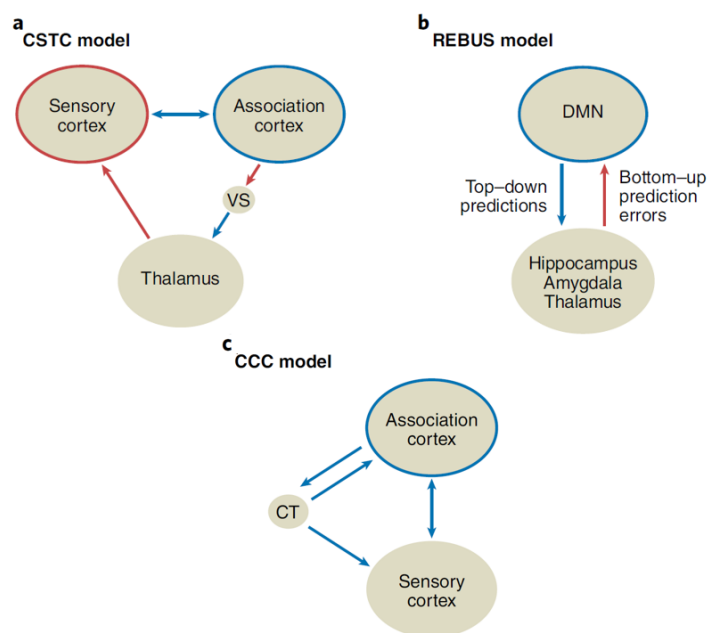


Figure 41 : Schéma des réseaux neuronaux impliqués dans l'action des psychédéliques selon les trois modèles explicatifs présentés. (a) Modèle cortico-striato-thalamo-cortical ; (b) Modèle RElaxed Beliefs Under pSychedelics ; (c) Modèle cortico-claustro-cortical (353)

Ces trois modèles théoriques sont récents et nécessitent des preuves empiriques sur des cohortes importantes d'individus pour être validés. Ces modèles ne sont à l'heure actuelle que d'un soutien limité pour façonner les modalités de la thérapie psychédélique. Cependant, la science des psychédéliques est relayée médiatiquement et certaines assertions ont été

rapidement amplifiées et propagées dans une démarche de vulgarisation scientifique. L'exemple typique ici est celui de l'inférence causale non démontrée entre disruption du réseau de mode par défaut (DMN) et dissolution de l'égo. Cette affirmation a rapidement colonisé les esprits s'intéressant aux psychédéliques en tant que vérité, propagée sur les blogs, podcasts ou reportages. Certains parlent de « *Pollan Effect* » pour décrire les conséquences de l'ouvrage à grand succès « *How to Change your Mind* » du journaliste étatsunien Michael Pollan (354). La diffusion médiatique des théories scientifiques à propos des psychédéliques entraîne un pré-requis indispensable au sein de la thérapie psychédélique : la gestion des attentes des patients de la part des thérapeutes avant toute administration.

3 THÉRAPIE PSYCHÉDÉLIQUE

3.1 DMT et recherche clinique

La recherche clinique concernant la DMT isolée, initiée par le psychiatre Rick Strassman à partir de 1990, a été ravivée par les travaux de thèse du neuroscientifique Christopher Timmerman et son étude des corrélats neuronaux de l'expérience engendrée par la DMT en milieu clinique (137). Face à sa courte durée d'action, la DMT a été théorisée comme étant un candidat parfait pour être infusée en intraveineuse (IV) et ainsi contrôler la durée de l'expérience (355). Plusieurs projets d'exploration de l'état de conscience particulier provoqué par la DMT chez des volontaires sains ont vu le jour depuis, au Colorado (DMTx), à l'Imperial College de Londres et à l'hôpital universitaire de Bâle.

L'équipe de Rick Strassman a mesuré plusieurs variables biologiques chez des volontaires sains. L'administration IV de DMT (0,05 à 0,4 mg/kg) provoque : une augmentation du taux de prolactine, de corticotropine, de cortisol et d'hormone de croissance. Concernant le système autonome, elle peut provoquer : une augmentation de la température corporelle et mydriase. Elle augmente momentanément la pression sanguine et la fréquence cardiaque. (129).

Typiquement, une dose bolus en intraveineuse (15mg à 30mg) est décrite comme très intense et bouleversante. Les volontaires sont submergés par la rapidité d'apparition des effets (130) (356). Cette expérience précipitée est généralement anxiogène pour le corps et l'esprit. Il est fréquent que les participants perdent la conscience de leur corps et de leur localisation en milieu hospitalier les premières minutes de retour de l'expérience (356). Il y a une grande variabilité interindividuelle concernant la concentration plasmatique atteinte et les effets ressentis pour une même dose (357). Il y a un phénomène de tolérance physiologique après plusieurs doses en bolus mais il n'y a pas de tolérance au niveau des effets subjectifs (131). Cependant, lors d'une infusion prolongée, une augmentation de la concentration n'augmente pas les effets subjectifs (356), et malgré une concentration plasmatique stable de DMT, les effets semblent diminuer progressivement. Cette variabilité suggère l'intérêt d'une administration sur-mesure en fonction de paramètres physiologiques propres à chaque futur patient pour proposer une expérience stable (357).

La première étude de phase I, en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, financée par l'entreprise Small Pharma, rapporte qu'une infusion de DMT en deux phases de 5 minutes (quatre conditions testées : 6mg + 3mg ; 6mg + 6mg ; 6mg + 11mg ; 6mg + 15.5mg ; 10mg + 10mg), à une petite cohorte de volontaires sains naïfs d'expérience psychédélique est bien tolérée et sûre d'emploi en contexte clinique (358). Ces résultats ont permis la tenue d'une phase 2b explorant une dose de 21,5 mg infusée en 2 phases sur 10 minutes chez des patients diagnostiqués de syndrome dépressif, en contexte de soutien psychologique. Les auteurs déclarent que l'administration de DMT en contexte clinique peut constituer une alternative économique en temps en comparaison à la psilocybine dont l'expérience se déroule sur environ 6 heures.

Néanmoins, l'intérêt actuel de la DMT en milieu clinique se trouve ailleurs. Délavée de savoir-faire empirique, culturel et rituel, la DMT est intéressante pour étudier le comportement du système nerveux pendant l'exploration subjective de l'espace immersif imposé par cette

molécule. C'est dans cette optique que Timmerman et ses collègues ont publié leurs résultats, dont les plus récents sont une combinaison d'analyses EEG et IRMf³³. Leur étude confirme les propriétés de la DMT à remodeler temporairement le fonctionnement cérébral par désintégration et déségrégation du fonctionnement usuel des réseaux neuronaux. Les yeux fermés, et comme observé précédemment (359), la DMT provoque l'émergence d'ondes cérébrales typiquement mesurées lors d'une stimulation visuelle externe, une diminution des ondes alpha, une augmentation des ondes delta et gamma. Les régions de haute hiérarchie du cortex sont les plus impactées, celles où les neurones expriment le plus de récepteurs 5HT2A à leur surface. Il s'agit des régions responsables des fonctions cognitives complexes (langage, sémantique, pensée abstraite). L'activation par la DMT provoque une rupture soudaine du fonctionnement hiérarchique habituel du cortex, soit une diminution de connectivité fonctionnelle au sein des réseaux neuronaux normalement fortement connectés entre eux et une communication entre les réseaux neuronaux normalement bien délimités. Le cerveau devient globalement « hyper connecté », avec modification des fonctions cognitives complexes, désinhibition des régions limbiques liées aux émotions et à la mémoire, tout en conservant un état d'éveil remarquable (138).

Les retours d'expérience des volontaires participant à ces études exploratoires de l'infusion de DMT sont recueillis par micro-phénoménologie, méthode apte à retranscrire précisément l'expérience immersive. Ils ne sont pas encore publiés. Néanmoins les premiers retours indiquent que les participants explorent des paysages étranges et complexes, des rencontres et communications avec des entités qui apparaissent dotées d'intelligence, des expériences de profonde introspection, de compréhension et de libération émotionnelle. Certains rapportent cependant une expérience totalement chaotique et confuse. L'expérience semble être faite tout d'abord d'une phase de tension ou de résistance, dont la résolution permet de stabiliser l'expérience en une narration cohérente (360). L'exploration de la DMT infusée en milieu clinique est toute récente en 2024 et trouvera éventuellement son intérêt dans les années à venir.

À propos de l'ayahuasca, il y a de nombreux chercheurs intéressés par les bénéfices de sa consommation en contextes non cliniques. Une étude pionnière est issue du *Hoasca Project*, dans les années 1990, initiée par le professeur de psychiatrie Charles S. Grob et l'ethnopharmacologue Dennis McKenna. Les participants de l'étude (auparavant alcooliques, dépendants à une substance, dépressifs ou anxieux) présentent une diminution de leurs symptômes et une amélioration de leurs comportements. Ils attribuent ces changements à leur participation active aux rituels collectifs d'ayahuasca au sein de l'église synchrétique União Do Vegetal. Ils rapportent un apaisement de leur colère, ressentiment et agressivité, une humeur positive stable, un meilleur contrôle de soi, une plus grande responsabilité envers leur famille et leur communauté, un sentiment d'accomplissement dans leurs interactions sociales, ainsi qu'une cohérence et un sens accrus de leur existence (361). Plus récemment, une étude observationnelle (n= 8907) rapporte que les buveurs d'ayahuasca ressentent une compréhension nouvelle de leur personnalité et de leurs relations humaines, des révélations concernant l'éthique, la morale, un sens du sacré, une clarté d'esprit, bénéfiques pour leurs

³³ EEG : Électro-encéphalogramme ; IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

habitudes de vie et la prise en charge de leur santé globale. Il est également fréquent que des individus orientent leurs choix de vie en accord avec les compréhensions vécues lors de leurs expériences déclenchées par l'ayahuasca (362). Ces résultats sont en accord avec une étude comparative d'après laquelle les consommateurs réguliers d'ayahuasca présentent globalement une fréquence moins élevée de pathologies mentales et des scores plus élevés de bien-être psychosocial (363).

L'objectif de la recherche clinique est l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, ce qui n'a aucune utilité dans le cas de l'ayahuasca, d'autant plus que sa consommation cérémonielle échappe au contexte nécessaire pour façonner un essai clinique. Cependant, un essai contrôlé a été réalisé à l'hôpital universitaire de Natal, au nord du Brésil, chez des patients diagnostiqués de trouble dépressif persistant après plusieurs traitements. Une seule dose, en contexte clinique, a montré une amélioration significative de l'état mental des patients de l'étude (364).

3.2 Psilocybine et recherche clinique

La recherche clinique pré-prohibition des psychédéliques classiques (principalement du LSD) est riche et malgré une efficacité apparente, ne correspond pas aux exigences méthodologiques actuelles : pas de contrôle contre placebo, pas de double insu ou échec du maintien de l'aveugle, pas de randomisation et faible analyse statistique (365) (366) (367).

Depuis cette époque, l'essai randomisé contrôlé en double aveugle (RCT pour Randomised Controlled Trial) est devenu la méthode référence, le « gold standard », développé pour réduire les biais potentiels et renforcer l'inférence causale en recherche clinique. Le RCT est devenu un outil à travers lequel les laboratoires pharmaceutiques peuvent démontrer aux agences de régulation l'efficacité et la sûreté d'emploi de leurs candidat-médicaments. À partir de 1970, la FDA en a fait une obligation pour tout dossier soumis pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (368).

En 2024, les populations pour lesquelles la recherche clinique des psychédéliques est la plus avancée sont les patients en phase terminale de cancer souffrant de détresse existentielle et les patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur.

3.2.1 Volontaires sains

L'administration de psilocybine à des volontaires sains a tout d'abord eu lieu dans un contexte de modélisation pharmacologique de la psychose (369) (236). Cependant, en 2004, l'équipe de Franz Vollenweider de l'université de Zurich administre à 8 volontaires sains, pour étudier la neurobiologie de la cognition et de la conscience à travers des paramètres physiologiques et psychologiques, 4 doses de psilocybine (3,15mg/70kg ; 8mg/70kg ; 15mg/70kg ; 22mg/70kg) (370). Les patients rendent compte de leur état, entre autres, par l'emploi de l'échelle psychométrique 5D-ASC (*Five Dimensional Altered States of Consciousness*). Ce questionnaire comprend 94 affirmations dont les participants doivent attribuer un score de 0

(« non, pas plus que d'habitude ») à 100 (« oui, bien plus que d'habitude»). Ces affirmations servent à mesurer, en 5 dimensions, l'état de conscience non ordinaire induit par la psilocybine (268) :

1. Le Sentiment Océanique (*Oceanic boundlessness*) mesurant la *déréalisation et la dépersonnalisation associées à une humeur positive et euphorique*.
Exemple d'item : « Tout semblait ne faire qu'un ».
2. La Peur de Dissolution de l'Ego (*Dread of Ego Dissolution*) mesurant la *désintégration de la conscience de soi associée à un sentiment de perte de contrôle, une pensée confuse, un état d'excitation et de l'anxiété*.
« J'avais peur de perdre le contrôle de moi-même »
3. La Restructuration Visuelle (*Visionary Restructuralization*) incluant : *hallucinations, pseudo-hallucinations, la synesthésie, la remémoration facilitée et l'imagination*.
« j'ai vu des patterns réguliers dans le noir complet ou les yeux fermés »
4. Les Altérations Auditives (*Auditive Alterations*)
« j'entendais des phrases complètes sans savoir d'où elles venaient »
5. La Réduction de la Vigilance (*Vigilance Reduction*) associée à la *somnolence, à la réduction des facultés cognitives*.
« Je me sentais somnolent »

Il ne s'agit plus ici d'étudier la psilocybine en tant que psychotomimétique mais bien en tant que substance induisant un état de conscience à part entière. L'étude de Hasler *et al.* constitue l'une des amorces de la recherche clinique des psychédéliques au XXIème siècle. D'après leurs résultats, la psilocybine, en fonction de la dose, provoque d'importantes modifications des perceptions sensorielles, de l'humeur, de l'attention et de la perception du « soi » (370).

La recherche chez les volontaires sains impulsée par le chercheur et professeur de neuropsychopharmacologie Roland R. Griffiths commence par une étude publiée en 2006 avec 30 volontaires sains ingérant 30mg/70kg de psilocybine : en contexte favorable, la psilocybine peut catalyser des « expériences mystiques », associées à une amélioration significative et durable de la qualité de vie des participants (266). Lors du suivi à long-terme 14 mois plus tard, les participants perçoivent toujours une amélioration de leur qualité de vie, attribuée à leur expérience de la psilocybine (267). Il y a maintenant une nouvelle version du MEQ-30, le MEQ-4, questionnaire plus rapide à remplir par les patients (371).

L'équipe universitaire de Griffiths s'est ensuite intéressée à la relation dose-effets de la psilocybine, de 5 à 30mg/70kg. À partir de 5mg/70kg, la substance produit des effets physiologiques et subjectifs perceptibles. Les auteurs de l'étude suggèrent qu'un schéma d'escalade de doses entre les sessions est bénéfique et plus efficace à long terme qu'une désescalade de doses, soit un avantage à tout d'abord administrer une faible dose en guise d'introduction, de rencontre avec l'expérience. Les résultats de l'étude confirment ceux des études précédentes : la survenue d'expériences mystiques est associée à une amélioration de l'humeur et du comportement, de la qualité de vie, une attitude altruiste et pro sociale. La dose la plus élevée (30mg/70kg) a induit plus d'expériences difficiles psychologiquement (anxiété, peur de la folie, idées délirantes ou paranoïa) et nécessite une vigilance accrue de la

part des thérapeutes et un soutien d'autant plus important pour rassurer les patients du caractère transitoire de ces états (272).

L'entreprise cotée en bourse Compass Pathways, associée au King's College de Londres, a publié un essai de phase 1, randomisé, contrôlé versus placebo, incluant 89 volontaires sains (41 femmes, moyenne d'âge 36,1 ans), répartis en trois groupes : placebo, 10 mg, et 25 mg de « COMP360 » leur formulation brevetée de psilocybine synthétique. Leur méthode consiste en une administration simultanée à un maximum de 6 personnes. Chacun est sur un lit, séparé des autres par un rideau, les yeux couverts et un casque sur les oreilles diffusant une liste de lecture musicale préalablement sélectionnée. Un thérapeute supervise la session, un assistant est disponible pour chaque patient. Chaque session peut comporter des volontaires assignés à des groupes différents. Les participants sont suivis pendant 12 semaines (soit 4 visites). Aucun EI (Évènement Indésirable) n'a conduit de participant à quitter l'étude. Au total, 511 EIs apparus en cours de traitement ont été enregistrés et codés avec le système MedDRA : 217 dans le groupe 25mg, 203 dans le groupe 10mg et 91 dans le groupe placebo. Les principaux EIs rapportés sont : hallucinations visuelles, illusions, altération de l'humeur, maux de tête, fatigue, humeur euphorique. Aucun EIG (Évènement Indésirable Grave) n'est rapporté. Il est noté qu'un patient a eu un comportement désinhibé pendant la session, nécessitant l'administration de 2,5 mg de midazolam. Sans séquelle, le patient a été libéré 11h après le début de la session. Aucune conséquence n'a été déclarée lors du suivi à long terme. Cet évènement n'a pas été enregistré comme un EIG. Cet essai confirme la sûreté d'utilisation et la tolérance de la psilocybine en contexte clinique, ainsi que la faisabilité d'un modèle avec 6 supervisions simultanées. Ces résultats ont été décrits comme encourageants pour conduire des essais de phase II avec des patients souffrant de troubles dépressifs (372).

Les résultats de cet essai de phase I confortent les conclusions de précédentes études chez les volontaires sains : Les données de 8 essais conduits entre 1999 et 2008, soit 227 administrations de psilocybine à des volontaires sains en contexte clinique ont été analysées et confirment le caractère dose-dépendant de la psilocybine à induire un état de conscience non ordinaire et toute la richesse de sa phénoménologie. Bien tolérée physiologiquement, avec une élévation transitoire de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque, elle peut néanmoins induire des émotions difficiles, une anxiété, des maux de tête, une confusion mentale ou une paranoïa, résolues en 24h en contexte clinique (373).

3.2.2 Patients en fin de vie et détresse existentielle

3.2.2.1 Étude pilote : Psilocybine pour le traitement de l'anxiété chez des patients en stade avancé de cancer

Quarante-six ans après sa découverte, la première étude clinique de la psilocybine chez des patients est menée entre 2004 et 2008. C'est un essai croisé, randomisé, où chaque patient est son propre témoin. Douze patients (11 femmes, de 36 à 58 ans) ont reçu soit une dose de placebo actif (250 mg de niacine) soit une dose modérée de psilocybine (14mg/70kg) sans

connaître l'ordre des prises. La niacine provoque des symptômes physiologiques tels que picotements et sensations de chaleur, sensés leurrer le patient à propos de la substance qui vient de lui être administrée. L'objectif de l'étude était l'évaluation de la sûreté d'emploi de la psilocybine et l'obtention de données cliniques préliminaires concernant la réduction des symptômes liés à la détresse existentielle de patients atteints de cancer en stade avancé par l'emploi d'échelles psychométriques mesurant la dépression, l'anxiété et le changement d'humeur : BDI (*Beck Depression Inventory*), STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) et POMS (*Profile Mood State*). Le questionnaire 5D-ASC était également rempli par les patients à la fin de chaque session pour quantifier l'altération de l'état de conscience induit par la psilocybine. Chaque session durait en moyenne 6 heures, en présence des thérapeutes. Les patients ont facilement deviné quelle substance leur a été administrée, questionnant l'intérêt de la niacine. La plupart auraient préféré une deuxième dose de psilocybine pour approfondir l'expérience et renforcer les bénéfices perçus grâce à la première. Les résultats des différentes échelles psychométriques utilisées indiquent une réduction de l'anxiété et une amélioration de l'humeur mais sont peu exploitables statistiquement. Les résultats du 5D-ASC indiquent la survenue d'état modifié de conscience chez les patients, les plus hauts scores étant pour les dimensions « sentiment océanique » et « restructuration visuelle ». La moyenne des scores de la dimension « peur de la dissolution de l'égo » était plus élevée après la dose de psilocybine que celle de niacine, mais néanmoins modérée (seulement 10% du score maximum possible). Tous les patients ont bien toléré la psilocybine, aucun EIG n'est survenu. La psilocybine est apparue sûre d'emploi chez les patients en phase avancée de cancer. Ces résultats furent déclarés encourageants pour la poursuite des essais avec des doses plus élevées et des cohortes de patients plus importantes (374).

3.2.2.2 Essai croisé : efficacité d'une dose unique de psilocybine chez des patients atteints de cancer en stade avancé

L'étude suivante, conduite à l'université de New-York, est un essai croisé, randomisé, en double aveugle, cherchant à déterminer l'efficacité d'une dose unique de psilocybine (21mg/70kg) comparée à un placebo actif (250 mg de niacine), associée à une psychothérapie, chez 29 patients atteints de cancer en stade avancé (moyenne de 56 ans, 90% caucasiens, 62% de femmes, 48% athées/agnostiques, 45% ayant déjà consommé une substance psychédélique) (274). Les patients étaient monitorés concernant la survenue d'évènements indésirables, leur pression sanguine et leur fréquence cardiaque. Les critères d'évaluation primaire concernaient les symptômes dépressifs et anxieux liés à leur pathologie (échelles HAD, BDI, STAI³⁴). Les critères d'évaluation secondaire concernaient la détresse existentielle liée au cancer, la qualité de vie, les effets à long terme de la psilocybine, la spiritualité et la survenue d'expérience mystique, évaluée par le MEQ30 (*Mystical Experience Questionnaire*). Le schéma de l'étude comprenait pour chaque patient : 3 sessions de préparation, 2 sessions d'intervention (psilocybine ou placebo) et 3 sessions de psychothérapie intégrative après chaque session (voir figure 42).

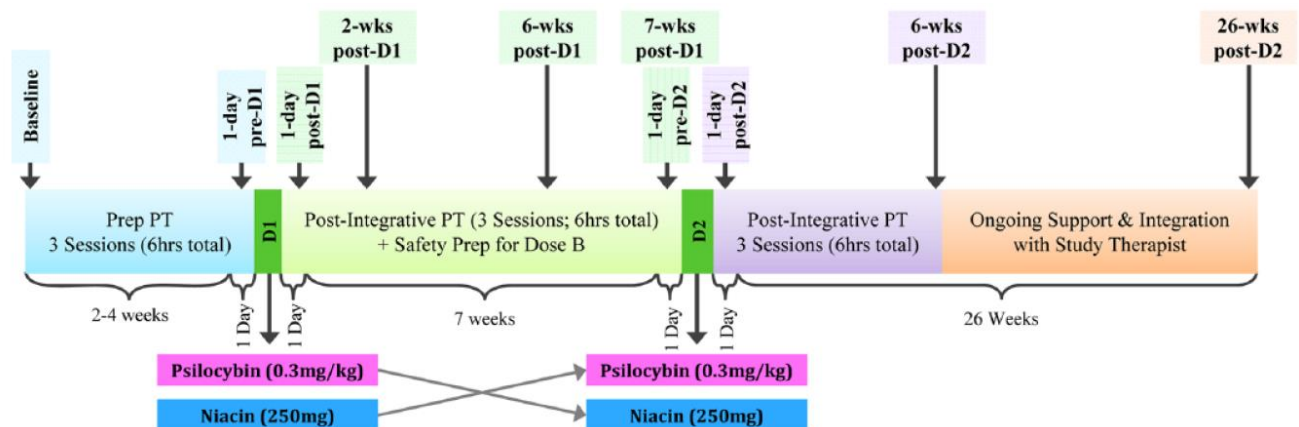


Figure 42 : Schéma de l'étude : 3 sessions de préparation avec les deux thérapeutes pour forger une alliance thérapeutique. Trois sessions de psychothérapie intégrative (inspirée de la thérapie cognitivo-comportementale) après chaque intervention dont la première le lendemain de l'intervention pour consolider la mémoire de l'expérience (voir appendix de l'étude pour + de détails) (274)

Les effets indésirables étaient ceux classiquement associés à la prise de psilocybine et transitoires : élévation du rythme cardiaque et de la pression sanguine, maux de tête, nausée, anxiété. Un patient a présenté une paranoïa, et un autre un trouble de la pensée, également transitoires. Aucun patient n'a nécessité d'intervention pharmacologique ou d'hospitalisation.

Les symptômes dépressifs et anxieux des patients ont diminué dès la première session chez le premier groupe ; pour les patients du deuxième groupe, pas de réduction significative après la première session (placebo) mais réduction significative après la deuxième session (psilocybine). Sept semaines après la 1^{ère} session, c'est 83% des patients du groupe 1 chez qui

³⁴ Hospital Anxiety & Depression, Beck's Depression Inventory, State-trait Anxiety Inventory

les symptômes restent significativement réduits. Les scores de dépression et d'anxiété des patients du groupe placebo ont suivi la même évolution après la session 2 (psilocybine) (voir figure 43).

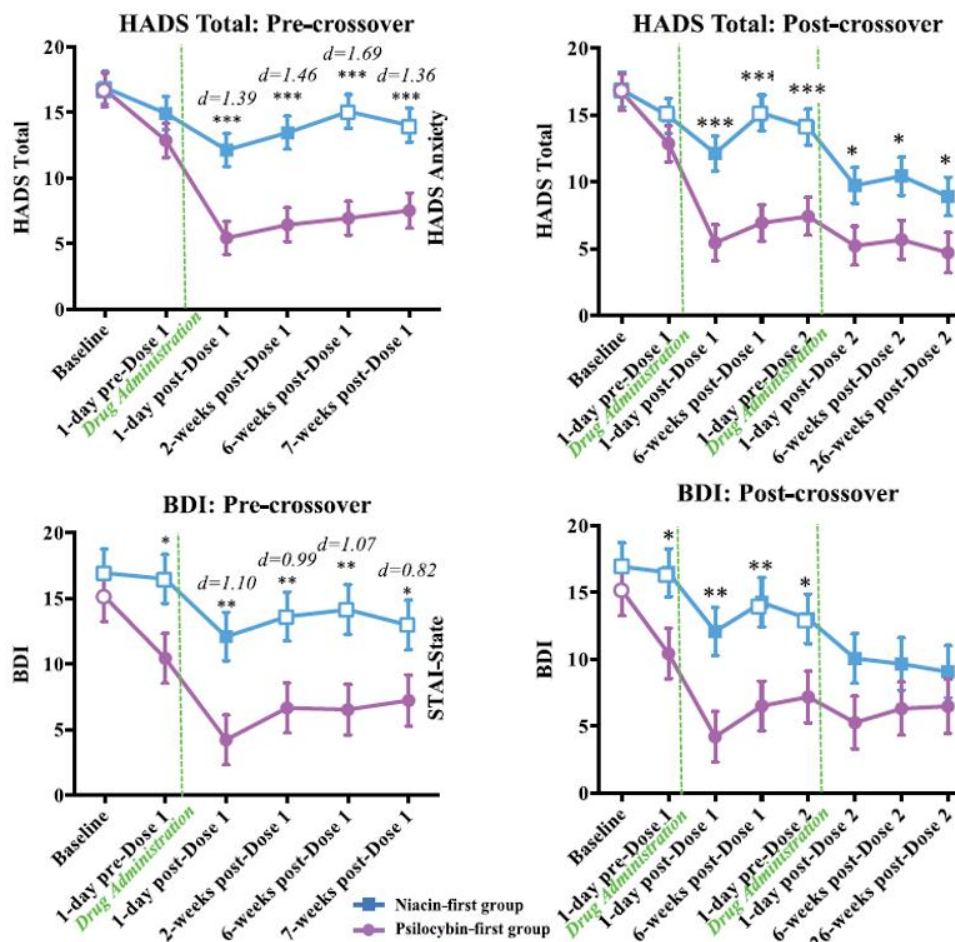


Figure 43 : Évolution, avant et après le cross-over, des scores des échelles HADS et BDI mesurant les symptômes de dépression et d'anxiété des deux groupes de patients étudiés (274)

Ces bénéfices sont maintenus à long terme lors de l'entretien de suivi après 6 mois et demi. D'après les résultats du MEQ30 rempli par les patients, la survenue d'expérience mystique est corrélée à la réduction des symptômes de dépression et d'anxiété. La psilocybine a également engendré une réduction des scores des échelles psychométriques mesurant la démoralisation et le désespoir lié au cancer. Six mois après l'intervention, les patients présentaient toujours une amélioration significative de leur attitude vis-à-vis de la mort (274).

Un suivi à long terme des patients survivants (n=14) a été réalisé jusqu'à 4 ans et demi après la session avec la psilocybine. Les patients présentaient des scores d'anxiété et de dépression toujours réduits, et attribuaient ces bénéfices à long terme à leur expérience induite par la psilocybine. Cinq patients (39%) ont ensuite suivi une psychothérapie depuis l'essai, 3 patients (23%) un traitement psychotrope classique. Ils sont une majeure partie à désigner l'expérience de la psilocybine parmi les 5 les plus marquantes de leur existence, et comme une expérience spirituelle mémorable associée à une amélioration du comportement et de la qualité de vie (figure 44) (375).

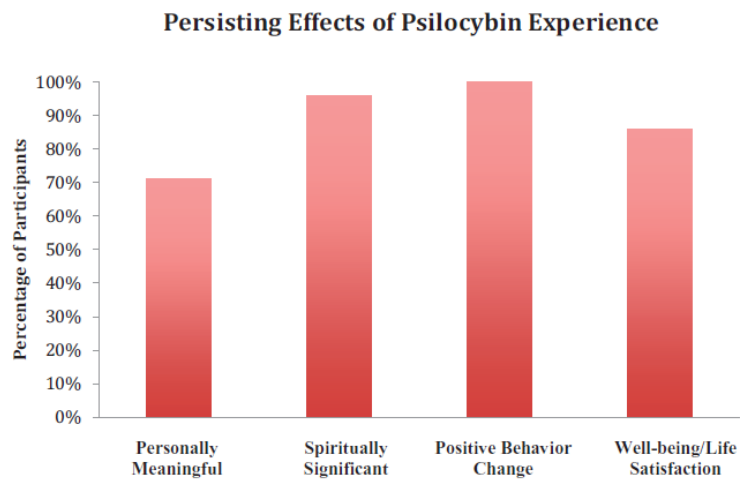


Figure 44 : Pourcentage de patients et attribution des effets durables à l'expérience induite par la psilocybine (important sur le plan personnel ; important sur le plan spirituel ; changement positif de comportement ; bien-être/contentement) (375)

Malgré la difficulté de maintenir l'aveugle vis-à-vis d'une substance psychotrope induisant des effets hautement perceptibles, une étude croisée a l'avantage d'avoir deux groupes recevant la même attention de la part des cliniciens, et permet à tous les patients inclus dans l'étude de recevoir le traitement expérimental. Serait-il éthiquement possible d'informer les patients qu'ils vont recevoir deux doses de psilocybine pour minimiser les effets d'attente et tenter de maintenir l'aveugle au maximum ?

Cette étude explorant l'administration de la psilocybine chez des patients souffrant de détresse existentielle liée au cancer apporte des données probantes concernant :

- La sûreté de l'administration de la psilocybine chez cette population
- Une action anxiolytique et antidépressive rapide de la psilocybine
- Une action anxiolytique et antidépressive durable, plusieurs mois à plusieurs années après une session.

L'analyse secondaire montre également une baisse des scores mesurant la détresse existentielle, la démoralisation, le désespoir et l'anxiété face à la mort et une augmentation des scores mesurant la qualité de vie (376).

Une des limites de cette étude croisée réside dans l'absence de groupe contrôle à long terme, ne permettant pas d'affirmer avec une absolue certitude que les bénéfices perçus plusieurs mois ou plusieurs années après soient attribuables à la psilocybine.

Les résultats des essais cliniques présentés sont quantitatifs, leur objectif principal étant de mesurer la diminution de l'intensité ou du nombre de symptômes d'une population étudiée à travers des scores d'échelles psychométriques. À la production de ces données chiffrées est également associée des données qualitatives : les expériences subjectives de chacun des patients. Plusieurs patients de l'essai de Ross *et al.* ont été interrogés, suite à leur expérience de la psilocybine. Brièvement, les témoignages de 10 patients sont rapportés (tableau 14) (375).

Tableau 14 : Verbatim de 10 patients ayant participé à l'étude (375)

<p>Je suis plus créatif dans mon travail et je prends plus de risques. Je suis remonté sur scène, comme avant. J'amène plus de spontanéité dans mon art. Je me sens connecté aux autres, à un autre niveau, plus créatif.</p>
<p>J'ai maintenant une perspective différente sur ma vie. Cela m'a aidé à aller de l'avant, et de ne pas me focaliser sur une possible récurrence de mon cancer. J'essaie de ne plus stresser ou m'accrocher à des choses futiles.</p>
<p>J'ai pris conscience d'une connexion spirituelle à l'univers et à la beauté profonde de la nature.</p>
<p>J'ai toujours eu peur d'être rejeté. J'ai ressenti un tel amour lors de mon expérience avec la psilocybine que ça m'a donné confiance en moi. J'ai organisé une fête d'anniversaire et invité plus de gens que je pouvais l'imaginer. Ils sont venus ! Je pense que l'amour si intense que j'ai vécu a changé ma façon d'interagir avec les autres. Cela m'a donné le sentiment que j'ai le droit d'être ici et de profiter de la vie.</p>
<p>C'est difficile à expliquer...quelque chose en moi s'est adouci, et j'ai réalisé que tout le monde essaie simplement (la plupart du temps) de faire du mieux que possible. Moi y compris. Et c'est important, puisque nous sommes tous liés.</p>
<p>L'expérience de la psilocybine m'a permis de ressentir un lien plus fort avec une puissance supérieure, une plus grande ouverture, plus d'empathie, d'interconnexion avec les autres. Je crois que ces changements sont directement attribuables à l'expérience de la psilocybine ainsi qu'aux séances d'intégration qui ont suivi.</p>
<p>Il y a eu cette prise de conscience, arrivée avec l'annonce de mon cancer. Et cette prise de conscience a été renforcée avec l'expérience de la psilocybine. J'éprouve une plus grande appréciation et un sentiment de gratitude d'être en vie.</p>
<p>Une fois que cette pensée que le cancer s'est tissé dans les mailles de votre être, vous réalisez que quelque chose de similaire attend beaucoup d'autres personnes qui ne se doutent de rien. Cela vous oblige à établir des relations avec les autres dans une perspective de compassion en raison de la nature changeante et temporaire de notre sentiment de qui nous sommes. Un changement radical est à portée de main, peu importe la certitude que nous avons de notre état actuel. Nous sommes des enfants dans notre compréhension de la vie, jusqu'à ce que quelque chose atteigne votre cœur et se manifeste. Je comprends le processus de la vie comme étant celui de la réalisation de notre nature divine. Cela n'inclut aucune créature surnaturelle. C'est un processus de remémoration.</p>
<p>L'expérience a renforcé la compréhension que nous sommes ici tous ensemble, que le sentiment qui prévaut en fin de compte est l'amour.</p>
<p>L'expérience de la psilocybine a changé la perception de moi-même dans le monde. Je me vois d'une manière moins limitée. Je suis plus ouvert à la vie. Elle m'a libéré d'une grande charge mentale, de sentiments et de problèmes du passé que je traînais dans ma vie de tous les jours.</p>

3.2.2.3 Essai croisé : Psilocybine contre anxiété et dépression chez des patients atteints de cancer en stade avancé

La même année s'est déroulé, à l'hôpital universitaire Johns Hopkins de Baltimore, un essai clinique avec 56 patients en phase avancée de cancer mettant en péril leur existence, éprouvant des troubles de l'humeur liés à leur condition, des symptômes dépressifs et une anxiété généralisée. C'est une étude croisée en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo actif. Les patients étaient répartis en deux groupes participant à 2 sessions : une avec une dose placebo de psilocybine (3mg/70kg) et l'autre avec une dose élevée de psilocybine (30mg/70kg) (273). Les deux sessions, identiques par tous les autres aspects, ont eu lieu à 5 semaines d'intervalle pour chaque patient. La durée de l'étude était de 9 mois depuis le 1^{er} rendez-vous avec les thérapeutes encadrant l'étude jusqu'au dernier entretien de suivi à long terme.

L'état de santé psychologique des patients était mesuré à plusieurs reprises : au début de l'étude, après chaque session, et après 6 mois. Chaque patient a tout d'abord rencontré les deux thérapeutes qui l'accompagneraient lors de la prise de psilocybine pour établir une alliance thérapeutique et recevoir des informations pertinentes concernant le traitement. Le rôle des thérapeutes a été d'adopter une attitude de soutien, non directive, invitant le patient à focaliser son attention sur l'expérience interne, à avoir confiance, à lâcher prise et à rester ouvert à l'expérience.

Plusieurs échelles psychométriques étaient employées pour évaluer les symptômes liés à la dépression, l'anxiété, les troubles de l'humeur. La qualité de vie, le sens de l'existence, l'acceptation de la mort et l'optimisme étaient également évalués.

Les critères d'évaluation primaire étaient la diminution des scores calculés à l'aide des échelles psychométriques d'évaluation clinique GRIM-HAM-D-17 et HAM-A, mesurant les symptômes liés à la dépression et à l'anxiété. Une réponse clinique était définie par une réduction de plus de 50% de chaque score, et une rémission clinique pour les patients ayant un score inférieur à 7, calculés à 5 semaines après la première session. Pour chaque patient, un proche (collègue ou membre de la famille) était interrogé à propos de la santé mentale et du comportement du patient : avant l'intervention, 5 semaines après la 2^{ème} session et à 6 mois. Aucun EIG n'est survenu. Les effets indésirables survenus furent transitoires : nausées (15% des patients), inconfort psychologique (32% haute dose, 12% faible dose), anxiété (26% haute dose, 15% faible dose).

Cinq semaines après la 1^{ère} session, c'est 92% des patients ayant reçu la forte dose qui ont présenté une réponse clinique favorable concernant la diminution de leurs symptômes dépressifs, dont 60% en rémission et 76% de patients pour lesquels la réduction d'anxiété était cliniquement significative dont 52% en rémission. Pour les patients du groupe ayant reçu la faible dose, c'est une réponse clinique pour 32% d'entre eux concernant la dépression et 24% pour l'anxiété.

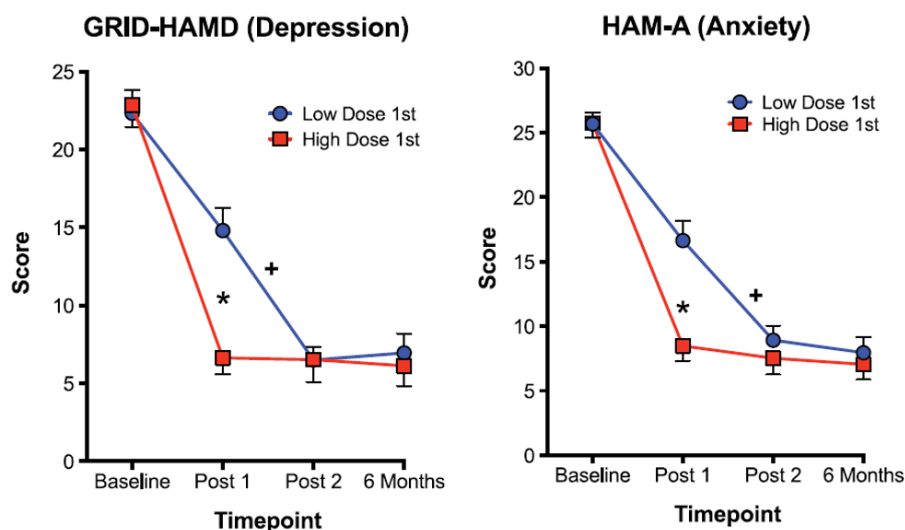


Figure 45 : Comparaison des scores des critères d'évaluation primaire (dépression & anxiété) chez les patients ayant reçu la forte dose en 1^{ère} session versus patients ayant reçu la forte dose en 2^{ème} session (273)

À 6 mois, pour l'ensemble des patients, c'est une réponse clinique favorable pour 78% d'entre eux concernant les symptômes liés à la dépression, et 83% concernant les symptômes liés à l'anxiété, avec un taux de rémission de 65% et 57% respectivement.

Les auteurs notent que les patients attribuent à leur expérience de la psilocybine un changement positif de leur attitude à propos de la vie, d'eux-mêmes, leur humeur, leur rapport aux autres, avec 80% déclarant une amélioration du bien-être et de leur qualité de vie. Ces effets positifs sont également appuyés par les déclarations à 5 semaines et 6 mois des proches des patients. Concernant la survenue d'expérience mystique, mesurée par le MEQ30 à la fin de chaque session, les résultats sont corrélés avec les bénéfices thérapeutiques, évalués à 5 semaines. Ces résultats sont cohérents avec les résultats d'études précédentes, indiquant le rôle non négligeable voire central de la survenue d'une telle expérience associée aux bénéfices thérapeutiques perçus par les patients. Les résultats de cette étude montrent qu'une forte dose de psilocybine, en contexte de soutien psychologique dans un environnement adéquat, a pour conséquence la diminution des symptômes dépressifs et anxieux chez des patients en fin de vie, à long-terme, mesurée autant par les patients eux-mêmes que par les cliniciens.

Pour tenter de minimiser le biais d'attente et la levée d'aveugle, les patients étaient informés que la psilocybine leur serait administrée lors des deux sessions, que la dose se trouvait entre une faible et une haute valeur, que ces deux doses pouvaient être identiques ou différentes, que la sensibilité à la psilocybine variait grandement entre les individus, et qu'au moins une dose serait soit modérée, soit élevée. Les thérapeutes et les patients étaient invités, pour chaque session, à maximiser les bénéfices thérapeutiques. La dose administrée a été ajustée en cours d'essai. Les auteurs indiquent avoir d'abord décidé que la dose élevée serait de 30mg/70kg pour chaque patient. Or, deux des trois premiers patients traités ont mal toléré cette forte dose. En accord avec les données d'un essai précédent (272), il a été décidé que la dose soit réduite à 22 mg/70kg. La dose placebo a également été revue à la baisse, passant de 3mg/70kg à 1mg/70kg.

Le choix d'une étude croisée limite l'interprétation des résultats à long terme (après 5 semaines), mais apparaît éthiquement viable. En effet, inclure des patients en impasse thérapeutique et souffrant de détresse existentielle, sans finalement leur administrer la substance et les maintenir dans le groupe « placebo » n'est pas à la hauteur de professionnels de santé respectant la dignité humaine de leurs patients. À 5 semaines après la première session, l'état de santé mentale de tous les patients s'est amélioré, grâce à l'alliance thérapeutique mise en pratique et l'attention reçue par chacun des patients. La différence statistiquement significative entre les deux groupes est le reflet de l'intensité de l'action psychopharmacologique de la psilocybine. Bien que la levée d'aveugle puisse théoriquement sembler être une limite, en pratique, elle apparaît être de second ordre, tant les patients sont soulagés d'avoir vécu une expérience visionnaire personnalisée et multi sensorielle, dans un contexte favorable, choyés par des professionnels de santé dont l'intention est claire : l'apaisement de leur détresse existentielle (273).

Le renouveau du rapport à la mort après une thérapie psychédélique est un aspect fondamental de l'expérience. Ce « bénéfice collatéral » sera un allègement considérable de la souffrance liée à la fin de vie, autant pour les humains au crépuscule de leur existence que pour leurs proches désemparés. Grâce aux résultats de ces essais cliniques et de l'impact majeur de la psilocybine sur l'amélioration de la qualité de fin de vie (268), le Canada et la Suisse ont autorisé l'accès compassionnel de la psilocybine aux patients en impasse thérapeutique ne pouvant pas attendre une éventuelle autorisation future de la part des autorités sanitaires.

Dans une publication « soigner au seuil de la mort », un médecin canadien écrit que l'accompagnement de l'un de ses patients mourant, grâce à la thérapie psychédélique, fut un des jours les plus remarquables de sa vie de soignant. À travers un encouragement à confronter la douleur plutôt que de l'éviter, le patient a pu rentrer dans un « état spirituel » et exprimer son ressenti :

« Je ne ressens plus de douleur maintenant, je me suis envolé au-dessus de mon corps. J'ai fait un magnifique voyage. J'ai une discussion avec moi-même qui ne requiert pas de mots. Je sais que les portes se fermeront bientôt, que c'est ma dernière chance de dire ou de faire les choses qui sont importantes pour moi, d'exprimer cette douleur et ce deuil que je n'ai pas pu exprimer ou communiquer aux autres... » (377).

3.2.3 Patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur

Les patients diagnostiqués et souffrant de syndrome dépressif sont à l'heure actuelle la population pour laquelle les données cliniques de la « thérapie psychédélique » sont les plus avancées. En 2019, La Food & Drug Administration (FDA) a accordé deux fois à la psilocybine le statut de « Percée thérapeutique » (378) :

- À l'entreprise cotée en bourse « Compass Pathways » pour étudier son efficacité contre la dépression résistante aux traitements conventionnels (TRD pour *Treatment Resistant Depression*) ;
- À l'organisation de recherche médicale à but non lucratif « Usona Institute » pour étudier directement l'efficacité de la psilocybine contre le syndrome dépressif majeur.

Un nombre croissant de projets sont en cours mais deux équipes universitaires ont été au premier-plan de la recherche clinique concernant la psilocybine dans les syndromes dépressifs. Il s'agit du *Center for Psychedelic Research* de l'*Imperial College of London* en Angleterre et du *Center for Psychedelic & Consciousness Research* de l'université *Johns Hopkins* à Baltimore aux États-Unis.

3.2.3.1 Essai ouvert : Faisabilité de l'administration de psilocybine chez des patients TRD – Imperial College

Les travaux de l'équipe de Londres ont commencé en 2016 avec un essai ouvert, incluant 12 patients TRD (6 hommes) dont le recours à au moins deux traitements antidépresseurs conventionnels a échoué. Les participants ont reçu, en contexte de soutien psychologique, deux doses de psilocybine à 3 semaines d'intervalle : une dose modérée de 10mg, avec pour objectif de familiariser les patients avec la substance et minimiser les risques, et une dose élevée de 25mg. Parmi les critères d'exclusion figuraient les antécédents personnels ou familiaux de psychose et les antécédents de tentative de suicide. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le score d'auto-évaluation de l'échelle psychométrique QIDS-SR-16 (*Quick Inventory of Depressive Symptoms Self Report* en 16 items), une semaine après la dose de 25mg. La moyenne des scores QIDS des patients est passée de 19,2 au moment de l'inclusion dans l'essai, à 7,4 une semaine après la session de 25mg de psilocybine, soit une différence de -11,8 points. Parmi les 12 patients, 5 ont présenté une rechute de leur dépression à 3 mois. Tous les patients ont bien toléré la psilocybine, aucun EIG n'est survenu. Les principaux effets indésirables ressentis par les patients étaient transitoires et liés aux effets psychologiques de la psilocybine : anxiété, maux de tête, confusion, nausée ou paranoïa (1 patient).

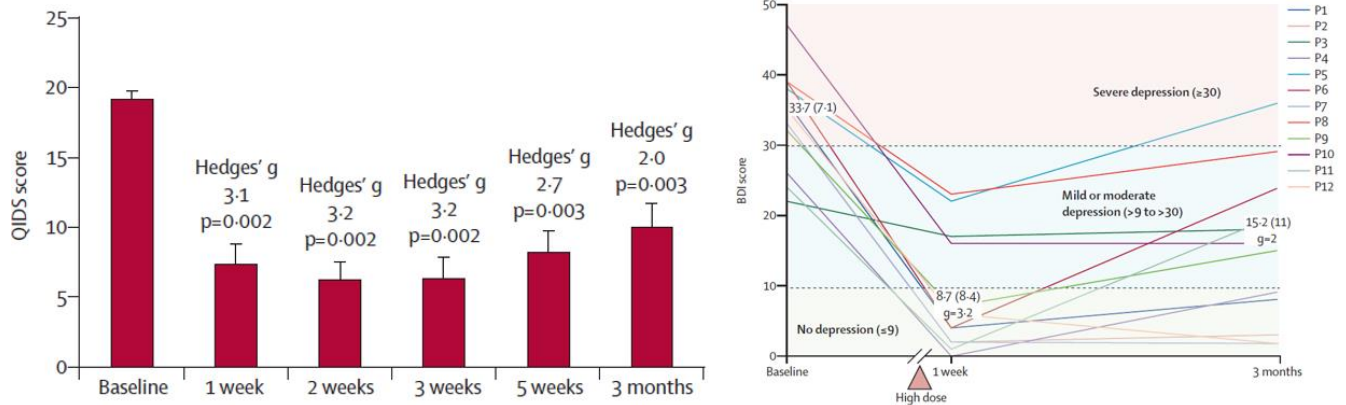


Figure 46 : À gauche : Score QIDS moyen : 16 à 20 = dépression sévère ; 11-15 = dépression modérée ; 6-10 = dépression légère ; Hedges' g = taille d'effet. À droite : Scores, pour chaque patient, du critère d'évaluation secondaire BDI, au moment de l'inclusion, 1 semaine après la dose élevée de psilocybine et 3 mois après (379)

Cette étude pilote, essai ouvert de faible cohorte énonce certaines limites pour les futurs essais : l'auto-référencement des patients implique un biais d'attente important de leur part dû à leur intérêt pour la psilocybine et le défi méthodologique pour maintenir l'insu dans ce type de thérapie, dont les effets sont difficiles à masquer. Cette étude fournit des données encourageantes mais préliminaires concernant l'emploi de la psilocybine chez les patients TRD en contexte de soutien psychologique, avant, pendant et après l'expérience (379).

3.2.3.2 Essai comparatif de phase 2 : Deux doses de psilocybine vs 6 semaine d'escitalopram chez des patients dépressifs – Imperial College

L'essai « Psilocybine VS Escitalopram » de l'équipe de Carhart-Harris est un essai comparatif de phase 2, contrôlé, randomisé, en double aveugle, incluant 59 patients diagnostiqués de dépression modérée à sévère, répartis en deux groupes : 30 patients recevant, en contexte de soutien psychologique, 2 doses de 25mg de psilocybine à 3 semaines d'intervalle + 1 prise par jour de placebo pendant 6 semaines, et 29 patients suivant le même protocole mais recevant deux doses placebo de psilocybine (1mg) et 6 semaines de prise quotidienne d'escitalopram (3 semaines 10mg puis 3 semaines 20mg). Le critère d'évaluation primaire était l'auto-évaluation des symptômes 6 semaines après l'intervention, à l'aide de l'échelle psychométrique QIDS-SR-16.

Le soutien psychologique, proposé à chaque patient inclus dans l'étude, s'articule autour de l'alliance thérapeutique créée entre un binôme de thérapeutes et chaque patient et les trois phases : préparation / intervention / intégration.

Une baisse de 8 points en moyenne a été observée chez les patients du groupe « psilocybine » soit une diminution significative (baisse de + de 50% du score) des symptômes dépressifs chez 21 patients (70% d'entre eux), dont 17 patients (57%) jugés en rémission clinique (score <5 sur l'échelle QIDS). Pour le groupe « escitalopram », une baisse de 6 points en moyenne est observée, soit une diminution significative des symptômes dépressifs chez 14 patients (48%) et 8 patients (28%) jugés en rémission clinique (tableau 15).

Tableau 15 : Comparaison des baisses des scores QIDS-SR-16 psilocybine VS escitalopram (300)

	Psilocybine (n=30)	Escitalopram (n=29)
Baisse du score QIDS-SR-16 à 6 semaines - points	-8,0 ± 1	-6,0 ± 1
Réponse clinique favorable – nb de patients (%)	21 (70)	14 (48)
Rémission clinique – nb de patients (%)	17 (58)	8 (28)

Une différence de 2 points entre les scores QIDS des deux groupes n'est pas statistiquement significative (p-value=0.17). Ce résultat signifie que 2 doses de 25 mg de psilocybine associées à un soutien psychologique, sont au minimum aussi efficaces dans la diminution des symptômes dépressifs, que 6 semaines de prise journalière d'escitalopram associées à un soutien psychologique également (figure 47).

La survenue d'effets indésirables est cependant différente entre les deux groupes : transitoire pour les patients traités par la psilocybine (anxiété, nausée, maux de tête) et tout au long du traitement pour les patients traités par escitalopram (anxiété, sécheresse buccale, dysfonction sexuelle, réponse émotionnelle amoindrie).

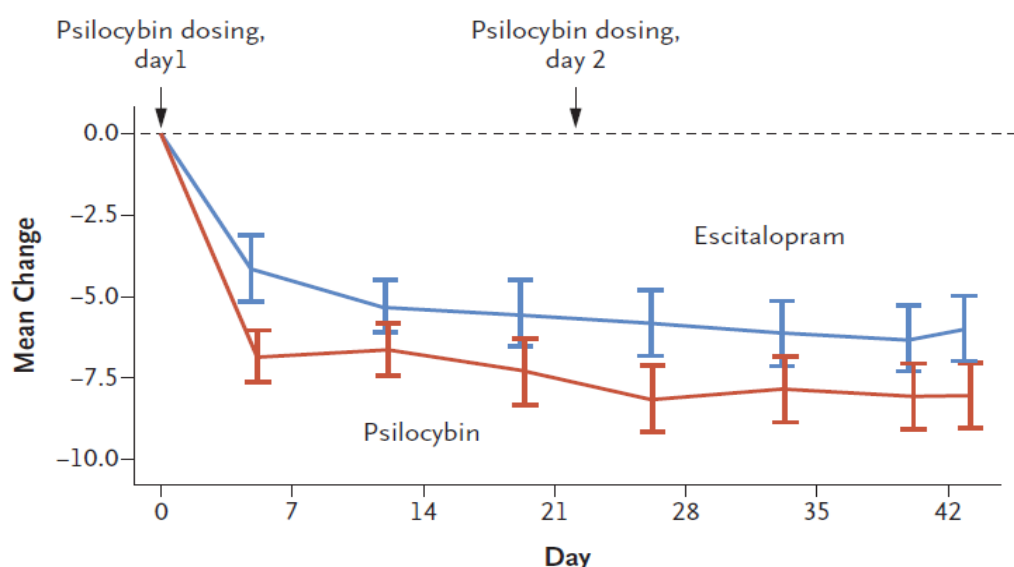


Figure 47 : Baisse de la sévérité des symptômes dépressifs, mesurée par l'échelle QIDS-SR-16, pour les patients traités par psilocybine (bleu) et par escitalopram (rouge). La différence de réduction des symptômes entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative mesurée après 6 semaines (300).

Cet essai comporte plusieurs limites. Malgré la comparaison avec un traitement de référence contre la dépression, l'absence de groupe placebo ne permet pas d'isoler l'impact du soutien psychologique dans l'amélioration de l'état des patients. Il y a un biais de sélection : les patients inclus sont des volontaires ayant contacté l'équipe de l'étude, en majeure partie des hommes, ayant suivi un cursus universitaire. Un biais d'attente également : la population étudiée est intéressée par les bénéfices potentiels de la psilocybine. Une sélection des patients par le médecin généraliste et/ou les services de psychiatrie pourrait réduire ce biais et être plus représentative de la population générale (dont le respect de la prévalence de patients diagnostiqués dépressifs, principalement féminine (380)). La durée limitée du traitement par escitalopram a pu atténuer son efficacité clinique. La levée d'aveugle n'a pas été mesurée, malgré une forte probabilité que les patients devinent le traitement qu'ils reçoivent, cette problématique est récurrente et représente un défi majeur dans la recherche clinique des psychédéliques (voir 3.3.). Un effet nocebo est possiblement apparu chez les patients du groupe « escitalopram », conséquence d'une déception de ne pas recevoir le traitement expérimental. Bien qu'aucune conclusion ne puisse être tirée des résultats des critères d'évaluation secondaire (pas de correction pour comparaisons multiples), tous sont favorables à la psilocybine. Entre autres, la moyenne des scores de l'échelle WEMWBS mesurant la qualité de vie des patients est bien supérieure chez les patients ayant reçu la psilocybine (figure 48).

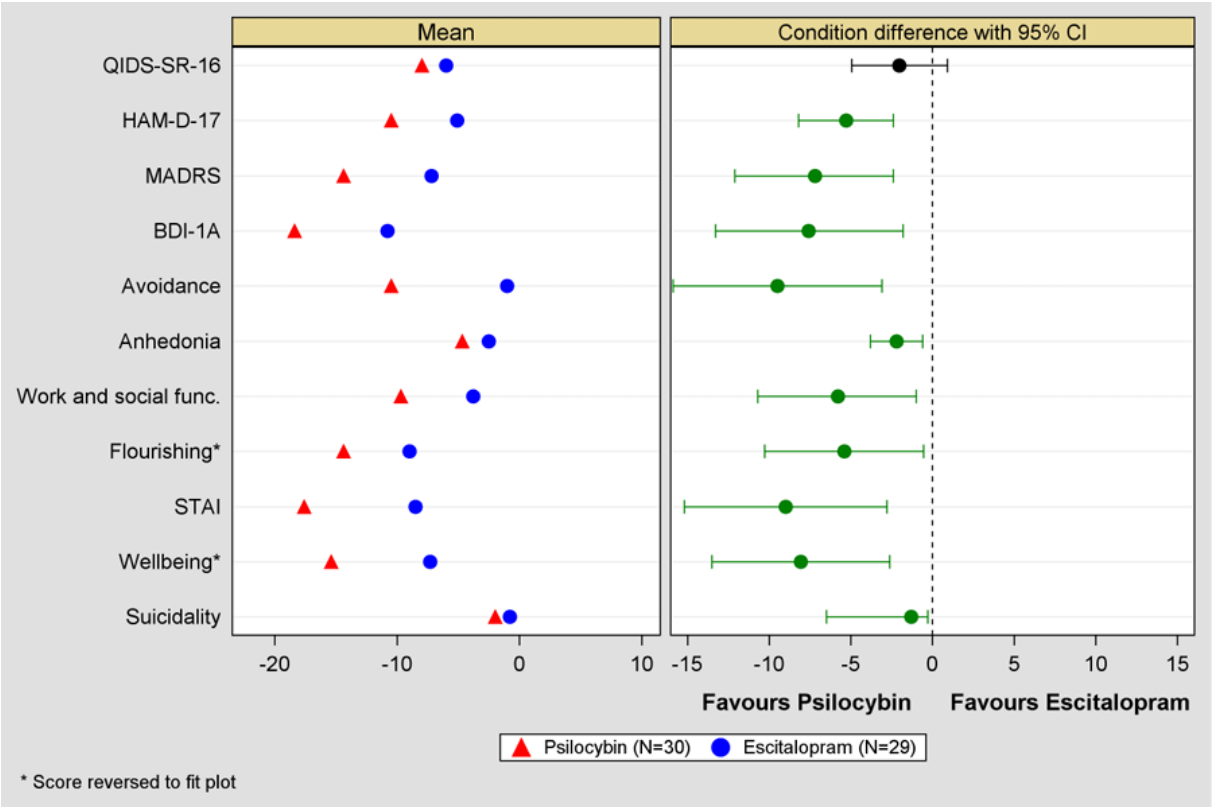


Figure 48 : Comparaison des moyennes des différents critères d'évaluation, mesurés après 6 semaines (300)

Malgré plusieurs limites, cet essai fournit des données cohérentes concernant la sûreté d'emploi de la psilocybine en milieu clinique et des données préliminaires d'efficacité encourageantes pour la conduite d'essais de plus grande envergure : deux doses de psilocybine associées à un soutien psychologique sont au moins aussi efficaces qu'une prise quotidienne d'escitalopram pendant 6 semaines (300).

Cette essai a fait l'objet de multiples publications depuis 2021. Notamment, la psilocybine semble réduire significativement le refoulement des pensées et la rumination³⁵, mesurée après 6 semaines, l'escitalopram uniquement la rumination (381). Une analyse des données d'IRM fonctionnelle des patients de l'essai propose que l'amélioration de l'état des patients après la thérapie psychédélique est associée à une augmentation globale de l'intégration des réseaux neuronaux reflétée par un enrichissement des états mentaux possibles, responsable des expériences vécues de libération émotionnelle, de comportement optimiste et de flexibilité psychologique (382). Cette publication propagée médiatiquement comme étant la preuve d'une « libération du cerveau entravé » a cependant reçu des réponses critiques de plusieurs neuroscientifiques concernant des manquements méthodologiques (383).

3.2.3.3 Essai contrôlé en liste d'attente : Thérapie assistée par psilocybine contre le syndrome dépressif majeur – John Hopkins

Le *Center for Psychedelic & Consciousness Research* de l'université *Johns Hopkins* à Baltimore, a publié les résultats de plusieurs essais, dont un essai de phase 2, randomisé, contrôlé en « liste d'attente », incluant 27 patients diagnostiqués de trouble dépressif majeur, répartis en deux groupes : 15 dans le groupe « traitement immédiat », et 12 dans le groupe « traitement différé » (253). Chaque patient a reçu deux doses de psilocybine (20mg/70kg et 30mg/70kg), avec une moyenne de 1,6 semaines d'écart entre les deux sessions. Le critère d'évaluation primaire était la diminution du score de l'échelle psychométrique GRID-HAMD-17 (*Hamilton Depression Rating Scale*), à 1 et 4 semaines après la deuxième dose, mesuré par deux cliniciens (253).

L'essai a duré 4 mois. Les deux groupes ont reçu le même traitement, différé dans le temps. Le groupe « traitement immédiat » a tout d'abord reçu deux doses de psilocybine après une session de préparation de 8h avec deux thérapeutes, puis les scores GRID-HAMD-17 ont été mesurés pour tous les patients. Les patients du groupe « traitement différé » ont suivi le même processus décalé dans le temps, 8 semaines après leur inclusion dans l'étude : une session de préparation, deux sessions de prise de psilocybine, et deux visites de suivi (1

³⁵ Le refoulement des pensées négatives est un mécanisme de défense caractéristique d'un état dépressif. Source de soulagement temporaire, il empêche un traitement émotionnel efficace et peut conduire à une récurrence élevée de pensées négatives. La rumination est définie comme une forme rigide d'introspection, caractérisée par des pensées négatives auto-centrées ainsi que sur les conséquences ou les causes de ces pensées. Refoulement des pensées et rumination sont associées à un risque élevé de récurrence du syndrome dépressif et de sa gravité.

semaine puis 4 semaines après la session 2, incluant les mesures GRID-HAMD-17) (voir schéma d'étude, figure 49).

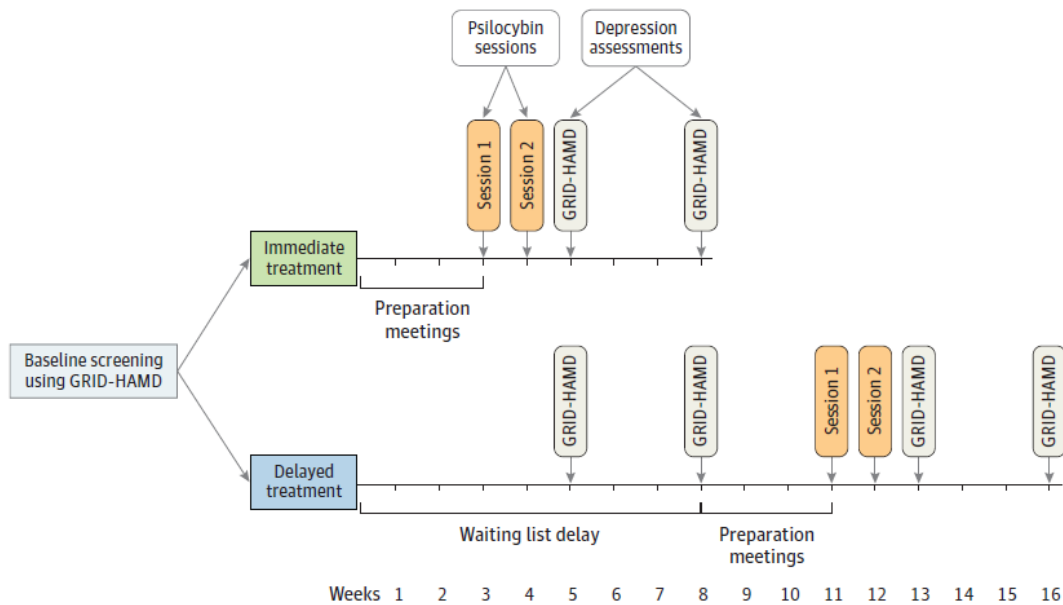


Figure 49 : Plan du déroulement de l'essai clinique (253)

Les scores moyens GRID-HAMD du groupe « traitement immédiat », avant traitement, 1 semaine après et 4 semaines après étaient de 22,9 ; 8 et 8,5 respectivement. La moyenne des scores du groupe « traitement différé » a peu évolué, légèrement augmenté : 22,5 ; 23,8 et 23,5 (figure 50).

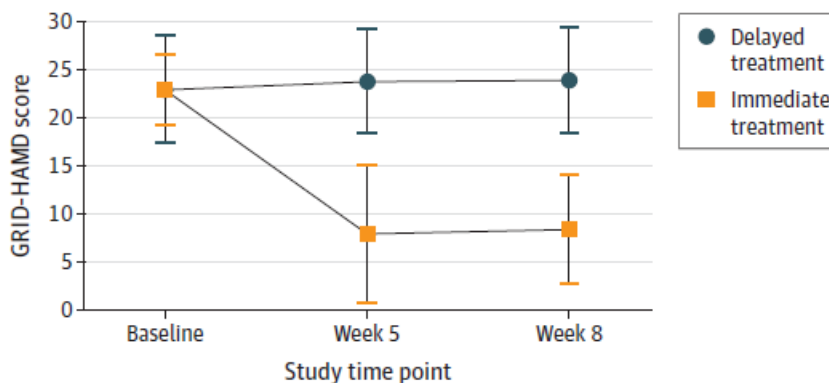


Figure 50 : Scores GRID-HAMD des patients, avant l'administration de psilocybine, 1 semaine et 4 semaines après. Scores GRID-HAMD de 0 à 52, + le score est élevé, + la dépression est jugée sévère (253)

Les scores du groupe « traitement différé » n'ont pas diminué pendant la période d'attente, et les scores de tous les patients ont largement diminué après les deux sessions de psilocybine (figure 51)

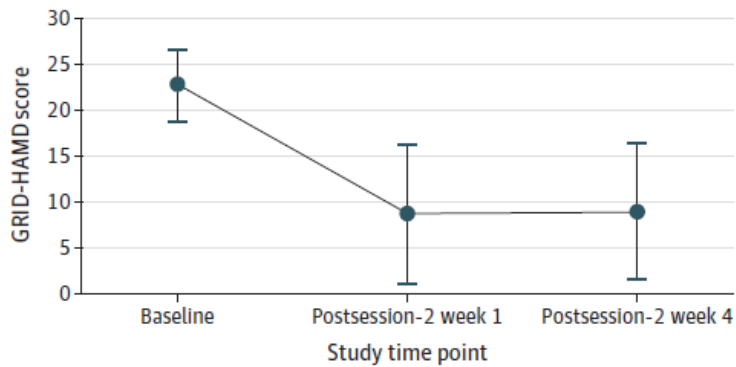


Figure 51 : Moyenne des scores GRID-HAMD de tous les participants de l'étude (253)

La moyenne du score GRID-HAMD de l'ensemble des patients est passée de 22,8 à 8,7 après 1 semaine, et 8,9 après 3 semaines. C'est 17 patients sur 24 (71%) qui ont présenté une réponse clinique, soit une baisse de plus de 50% de leurs scores de dépression, dont 14 (58%) en rémission clinique (score GRID-HAMD <7). Néanmoins, 3 patients (13%) n'ont pas répondu au traitement.

Concernant le suivi à long terme (après 12 mois), c'est une réponse clinique favorable pour 75% des patients, dont 58% en rémission clinique. Huit patients (33%), dont les scores pré-intervention étaient en moyenne plus élevés ont indiqué suivre à nouveau un traitement antidépresseur lors de l'évaluation de suivi à 12 mois. Les moyennes des scores des patients ayant ou n'ayant pas commencé un traitement antidépresseur classique sont similaires à 12 mois (384).

Concernant les critères d'évaluation secondaire, les auteurs rapportent une baisse immédiate des idées suicidaires chez tous les patients après leur première session, une augmentation des scores d'évaluation de la qualité de vie et une augmentation du sens personnel et spirituel de l'existence. Les résultats du MEQ30 sont corrélés à l'amélioration de la qualité de vie des patients de l'étude, mais ne prédisent cependant pas la diminution des symptômes liés à la dépression (384).

Bien que la cohorte de patients soit ici majoritairement féminine (67%) elle est peu représentative de la population générale (92% caucasienne) et la majorité d'entre elle a suivi un cursus universitaire. Le choix d'un groupe contrôle en « liste d'attente » permet de proposer à tous les patients inclus la possibilité de recevoir le traitement expérimental et d'empêcher la survenue d'effet nocebo. Même si l'évaluation de la dépression pour tous les patients à la fin de la session 2 du groupe « traitement immédiat » permet d'isoler un éventuel effet d'attente de la part des patients et de leur participation à l'étude, les patients du groupe « traitement différé » ne participent à aucune session avec les thérapeutes avant cette mesure, le bénéfice de l'accompagnement psychologique est alors indissociable de l'administration de psilocybine. Une solution possible aurait pu être que le groupe « traitement différé » participe aux deux premières sessions, mais en ingérant un placebo actif pour pouvoir rendre compte du soutien psychologique, sans la psilocybine. Cette solution représente néanmoins une logistique plus conséquente que le plan d'étude choisi.

Une façon de lire cette étude est de comprendre, bien que le nombre de patients soit relativement faible, que 71% des patients ayant un score GRID-HAMD réduit de >50% c'est 17 personnes qui sentent au plus profond d'eux même un soulagement, un répit vis-à-vis d'une pathologie qui les consume, avec une moyenne de 20 années de souffrance psychologique. Parmi ces patients, dont la plupart (88%) avaient déjà fait face à l'échec de traitements conventionnels, c'est 14 personnes (58%) en rémission clinique.

Un avantage de cette étude est l'utilisation, en tant que critère d'évaluation primaire, d'une échelle psychométrique employée par des cliniciens soumis à l'aveugle. Cela signifie que ce ne sont pas les patients eux-mêmes qui mesurent leur état, mais bien une tierce personne formée pour, rigoureuse dans sa méthode.

Cette étude vient consolider les données de la recherche clinique sur la psilocybine concernant la réduction des symptômes de patients dépressifs. Les résultats confortent la nécessité, pour de futurs essais, de façonner un schéma d'étude réussissant soit à maintenir l'aveugle versus placebo, soit à trouver un schéma d'étude qui permettrait de s'affranchir du biais de levée d'aveugle. Des essais avec une inclusion de patients plus représentative de la population générale et une cohorte plus importante sont également nécessaires (253).

3.2.3.4 Essai contrôlé multicentrique : Dose unique de psilocybine pour le traitement de la dépression résistante – Compass Pathways

Après leur essai de phase 1 concluant, Compass Pathways a conduit un essai de phase 2b pour tester la sûreté et l'efficacité de l'administration d'une dose unique de psilocybine chez des patients dont au moins 2 traitements antidépresseurs conventionnels ont échoué. Cet essai est multicentrique (États-Unis et Europe), contrôlé, randomisé, en double aveugle. Il inclut 233 patients répartis en trois groupes : 79 patients ont reçu 25 mg de psilocybine, 75 patients ont reçu 10mg et 79 patients ont reçu une dose placebo de 1 mg de psilocybine. Après la publication de résultats préliminaires en novembre 2021 sur le site du promoteur, les résultats de l'étude ont été publiés dans le New England Journal of Medicine (385). Le critère d'évaluation primaire était la diminution du score MADRS, évalué 3 semaines après l'intervention. Le score de référence pour chaque patient était mesuré au moment du recrutement. Les critères d'évaluation secondaire étaient : une réponse clinique favorable jugée par une diminution de plus de 50% du score MADRS et une rémission clinique pour les patients dont le score MADRS était inférieur à 10, 3 semaines après la dose de psilocybine.

L'essai s'est déroulé entre le 1^{er} Mars 2019 et le 27 septembre 2021. Les patients ont été recrutés via les services de médecine générale, par ceux de psychiatrie, et par la promotion en ligne de l'étude ou par le bouche à oreille. Sur 428 personnes évaluées, 233 ont été sélectionnées. Les antécédents psychiatriques et le risque suicidaire élevé faisaient partie des critères d'exclusion. La moyenne d'âge des patients était de 39,8 ans, il y avait 92% de caucasiens et 52% de femmes. Ces patients avaient subi en moyenne 6,9 épisodes de dépression, et pour la majeure partie, l'épisode en cours durait depuis plus d'un an ; 30% étaient diagnostiqués de dépression modérée, 68% de dépression sévère. Les deux tiers

étaient sous antidépresseur et ont dû arrêter leur traitement 2 semaines avant la visite de référence (et l'évaluation du score MADRS). Chaque patient a rencontré 3 fois le thérapeute principal pour établir une relation de confiance.

La durée de la session d'administration de la psilocybine était de 6 à 8h, en présence d'un thérapeute principal et d'un assistant. Pour faciliter l'introspection, les patients portaient un masque occultant la vision et un casque audio diffusant une liste de lecture musicale présélectionnée. Chaque patient rentrait chez lui après avoir brièvement discuté de la session avec l'un des thérapeutes. Deux sessions d'intégration étaient proposées aux patients, le lendemain de l'administration et une semaine plus tard, pour permettre aux patients de donner sens au contenu de leur expérience

Trois semaines après la dose unique de psilocybine, la différence de réduction des scores moyens MADRS entre le groupe « 25mg » et le groupe « 1mg » est statistiquement significative. La différence entre les scores des deux groupes est de -6,6 points sur l'échelle MADRS. La même comparaison entre les scores du groupe « 10 mg » et le groupe « 1mg » n'est pas statistiquement significative. Ce sont 29 patients (37%) du groupe « 25mg » qui ont présenté une réponse clinique favorable au traitement, dont 23 patients (29%) en rémission. Pour le groupe « 10mg », ce sont 14 patients (19%) qui présentent une réponse clinique favorable dont 7 patients (9%) en rémission, chiffres similaires au groupe « 1mg » : 14 patients (18%) en réponse clinique favorable, 6 patients (8%) en rémission. Aucune différence d'efficacité n'est signalée entre les patients qui ont dû arrêter leur traitement antidépresseur avant l'étude et ceux qui n'en suivaient pas au préalable.

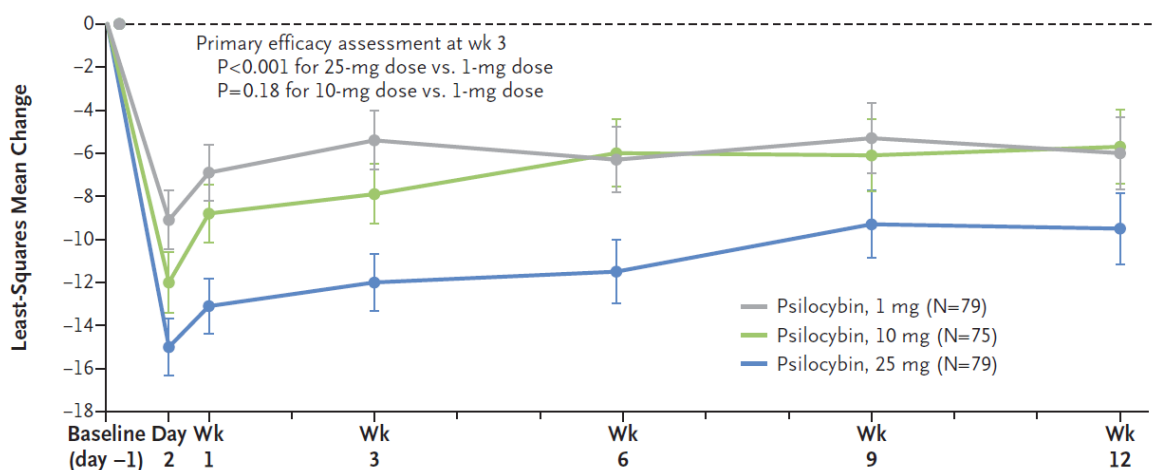


Figure 52 : Réduction des moyennes des scores MADRS de chaque groupe par rapport aux moyennes de référence calculées chez les patients lors de leur inclusion dans l'étude (385).

Entre l'intervention et l'évaluation du score MADRS à 3 semaines, il y a moins de patients dans le groupe « 25mg » qui ont commencé un traitement antidépresseur que dans les groupes « 10 mg » et « 1mg » : 4 patients (5%) contre 9 (12%) et 14 (16%) respectivement. Entre la 3^{ème} semaine et la 12^{ème} semaine, c'est 26 patients (33%) du groupe 25mg, 18 patients (24%) du groupe 10mg et 16 patients (20%) du groupe 1mg qui ont commencé un traitement antidépresseur. Les patients du groupe « 25mg » ont commencé un traitement

antidépresseur plus tard que les patients des groupes « 10mg » et « 1mg », néanmoins les taux sont comparables entre les trois groupes à 12 semaines.

Le jour de l'intervention, des évènements indésirables imputables au traitement sont survenus de façon transitoire, entre autres : maux de tête, nausée, vertige, fatigue et anxiété. Un seul patient a présenté une crise d'anxiété nécessitant l'administration de lorazépam.

Des EIGs sont apparus entre le jour 2 et la semaine 3, chez des patients du groupe « 25mg » : 2 patients ont rapporté avoir eu des idées suicidaires et 2 patients ont eu l'intention de s'automutiler. Pour le groupe « 10mg », ce sont 2 patients et 1 patient respectivement. Un patient a nécessité une hospitalisation pour dépression sévère. Aucun évènement indésirable grave n'est survenu dans le groupe « 1 mg ».

De la semaine 3 à la semaine 12, c'est 3 patients du groupe « 25mg » qui ont eu un comportement suicidaire. Les auteurs précisent que ces trois patients n'avaient pas bénéficié de réduction de leurs symptômes dépressifs lors de l'évaluation trois semaines après l'administration de la dose de psilocybine. Les trois patients avaient des antécédents d'automutilation, et deux, de tentative de suicide.

Il est compréhensible que des patients qui subissent leur état mental pathologique depuis des années, après plusieurs échecs thérapeutiques liés aux traitements pharmacologiques conventionnels, puissent avoir de tels comportements. Ils font partie des rares individus à recevoir de la psilocybine en contexte clinique, légalement, et il est humain d'avoir un réel espoir de guérison en participant à un tel essai. Seulement un tiers d'entre eux a reçu la dose supposée thérapeutique du traitement expérimental. Leur désespoir apparaît légitime de ne pas répondre favorablement à cette dose unique de psilocybine.

Bien que les patients jugés cliniquement à haut risque de tentative de suicide aient été exclus de l'étude lors de la visite de référence, ce sont 21 patients (27%) du groupe « 25mg », 27 (36%) du groupe « 10mg » et 19 patients (24%) du groupe « 1mg » qui ont déclaré avoir déjà eu des idées suicidaires. Malgré des taux comparables entre les trois groupes, la survenue d'évènements indésirables graves concernant le suicide est supérieure dans le groupe ayant reçu la forte dose de psilocybine. La survenue de ces évènements est déterminante pour la suite des recherches concernant la psilocybine. Une analyse qualitative du parcours et du suivi de ces patients serait accueillie avec grand intérêt par la communauté scientifique. En effet, malgré des cohortes sensiblement plus faibles, toutes populations confondues, de tels évènements ne sont pas survenus dans les précédents essais. Cet essai évaluant la sûreté et l'efficacité de l'administration de psilocybine chez des patients TRD est l'essai de plus grande envergure jusqu'à présent. Les bénéfices thérapeutiques chez cette catégorie de patients, avec une dose unique de psilocybine, en contexte clinique et avec un accompagnement psychologique minime sont bien plus nuancés que les précédents essais le laissaient présager. Quels bénéfices thérapeutiques supplémentaires une deuxième dose aurait-elle eu ? Le choix d'une dose unique pour une phase 2b est compréhensible quand on considère les moyens logistiques nécessaires à l'administration d'une deuxième dose. Le futur essai de phase 3 de Compass Pathways inclut deux études : 25mg versus 1mg avec 233 patients pour répliquer les résultats de l'essai de phase 2b et un essai 25mg vs 10mg vs 1mg avec 568 patients pour étudier l'efficacité d'une deuxième dose.

Pourquoi les investigateurs n'ont-ils pas demandé aux patients s'ils avaient été en mesure de deviner le groupe auquel ils avaient été attribués ? Une telle question, aussi simple soit-elle, aurait permis d'apporter une information cruciale concernant la levée d'aveugle, problème récurrent avec les psychotropes induisant une expérience subjective intense. Malgré ces limites et la survenue de la pandémie de COVID-19 au milieu du déroulement de l'essai, c'est une étape majeure pour la thérapie psychédélique : une dose unique de 25mg de psilocybine est plus efficace qu'une dose placebo, en contexte clinique de soutien psychologique, dans la diminution des symptômes dépressifs de patients TRD.

3.2.3.5 Essai contrôlé multicentrique : Dose unique de psilocybine pour traiter le syndrome dépressif majeur – Usona Institute

L'Institut Usona a conduit entre Décembre 2019 et Juin 2022, un essai de phase 2 multicentrique (uniquement aux États-Unis), randomisé, contrôlé en double aveugle, incluant 104 patients (50% de femmes) souffrant de dépression modérée à sévère. L'objectif de l'étude était l'évaluation de l'efficacité d'une dose unique de 25 mg de psilocybine, associée à une période de préparation avec les deux thérapeutes accompagnant l'expérience, un environnement soigneusement préparé pour l'administration de la substance et trois sessions d'intégration. Le critère d'évaluation principal était la diminution du score de l'échelle psychométrique MADRS (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*, score de 0 à 60 indiquant la sévérité de la dépression), 6 semaines après la session. Toutes les évaluations psychométriques ont été effectuées par téléphone, centralisées par un organisme garantissant le maintien en aveugle des évaluateurs. Tous les patients inclus ont reçu exactement le même accompagnement psychothérapeutique. Cinquante patients ont reçu 25mg de psilocybine, 54 ont reçu 100mg de niacine, placebo actif produisant un effet de chaleur corporelle. À 6 semaines, la diminution moyenne des scores MADRS du groupe interventionnel était de -19.1 contre -6.8 pour le groupe contrôle, soit une différence statistiquement significative de -12.3 pts ($p < 0.001$), soit une réponse clinique favorable pour 41,7% des patients dont 25% en rémission clinique. La réduction des symptômes dépressifs était effective dès la première évaluation à 8 jours. Un atout majeur de cet essai est la qualité de l'accompagnement vis-à-vis de l'ensemble des patients. Bien que des événements indésirables (EI) transitoires soient apparus (maux de tête, nausées, effets visuels) et liés à l'administration de psilocybine, celle-ci a globalement été bien tolérée. Aucun EI grave (idéation suicidaire) n'est apparu lors de l'essai, soit une différence de résultat remarquable avec l'essai de Compass Pathways, dont l'accompagnement psychologique est apparu largement inférieur à celui de l'essai présenté ici (386). Un suivi des patients à long terme (2 ans) est prévu. Les résultats concluants de cet essai de phase IIb ont permis début 2024 la conduite de l'étape suivante : un essai de phase III multicentrique avec une cohorte de 240 patients.

3.2.4 Vue d'ensemble de la recherche clinique de la psilocybine et ses biais récurrents

La recherche clinique du potentiel thérapeutique de la psilocybine ne se limite pas aux états dépressifs et anxieux mais s'étend à une grande variété de pathologies mentales, d'où une appellation de thérapie « transdiagnostique » (387), notamment dans les addictions (388). Contre le tabagisme, elle a été évaluée dans le cadre d'une étude pilote à l'hôpital John Hopkins (389) ; les résultats positifs ont permis le lancement d'une phase 2b, financée par l'organisme public NIDA (*National Institute of Drug Abuse*) aux États-Unis. La psilocybine contre l'alcoolisme fait renaître les études prometteuses des années 1960 du LSD contre l'abus d'alcool (365) avec une étude pilote (276) et une étude de phase 2b (390). Plusieurs autres essais contre l'alcoolisme sont également en cours: un essai multicentrique dans 3 pays (Canada, Finlande, Bulgarie) et un essai de phase 2b au Danemark. L'intérêt de la psilocybine contre la toxicomanie liée à la cocaïne ou à la méthamphétamine est aussi à l'étude. La psilocybine est aussi explorée pour ses bénéfices thérapeutiques chez des patients diagnostiqués de trouble obsessionnel compulsif, avec plusieurs essais en cours, poursuivant les résultats d'un essai ouvert (391). Les résultats de ces études seront publiés entre courant 2024 et 2026. Trois essais sont en cours pour évaluer la sureté d'emploi, la tolérance et l'efficacité de la psilocybine chez des patients atteints de trouble anorexique : à l'université de Californie (sponsorisé par Compass Pathways), à l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore et à l'Imperial College de Londres. Les douleurs chroniques sont également en cours d'étude avec des patients atteints d'algie vasculaire de la face, de fibromyalgie et de lombalgie chronique (voir tableau 16).

Tableau 16 : Liste non exhaustive d'essais cliniques en cours évaluant l'intérêt thérapeutique de la psilocybine chez des patients souffrant de diverses pathologies

Indication	Numéro d'identification (étude)	Phase de recherche	Type d'essai	Nombre de patients inclus
Tabagisme	NCT01943994	Phase 2	Essai ouvert : 1 dose (30mg/70kg) vs thérapie remplacement nicotine	95
	NCT05452772	Phase 2b	Essai contrôlé : 2 doses de 30mg vs placebo actif (niacine)	66
Alcoolisme	NCT01534494 (276)	Phase 1	Essai ouvert : 2 doses (21mg et 28mg/70kg)	10
	NCT02061293 (390)	Phase 2	Essai contrôlé : 2 doses (25 et 25-40mg/70kg) vs placebo actif (diphenhydramine)	95
	NCT04718792	Phase 1	Essai ouvert : 1 dose de 25mg	10
	NCT05416229	Phase 2b	Essai contrôlé : 1 dose (25mg) vs placebo	90
	2021-006200-33	Phase 2b	Essai multicentrique : 1 dose de 25mg vs placebo	160
Addiction cocaïne	NCT02037126	Phase 2	Essai contrôlé : 1 dose (25,2mg/70kg) vs diphenhydramine	40
Méthamphétamine	NCT05322954	Phase 1	Essai ouvert : 2 doses (25mg et 25 ou 50mg)	12
Trouble obsessionnel compulsif	(391)	Phase 1	Essai ouvert : 4 doses : (1,75 ; 7 ; 14 ; 21 mg/70kg)	9
	NCT03356483	Phase 2	Essai contrôlé : 1 dose (17,5mg/70kg) vs placebo actif (niacine)	30
	NCT05370911	Phase 2	Essai croisé : 2 doses 25mg puis 25 ou 30mg selon tolérance	30
	NCT05546658	Phase 1	Essai croisé : 2 doses de 20mg puis 30 mg selon tolérance	30
Trouble anorexique	NCT04661514	Phase 1	Essai ouvert : 1 dose de 25mg	16
	NCT05481736	Phase 2	Essai comparatif : 1 dose de 25mg vs 1mg (dose placebo)	60
	NCT04052568	Phase 1	Essai ouvert : 4 doses (de 20 à 30mg)	18
	NCT04505189	Phase 1	Essai ouvert : 3 doses, maximum 25mg	20
Trouble dysmorphique	NCT04656301	Phase 1	Essai ouvert : 1 dose de 25mg	12
Algie vasculaire de la face (cluster headaches)	NCT04280055	Phase 1	Essai ouvert : 3 doses de 10mg/70kg	10
	NCT02981173	Phase 2	Essai comparatif : 3 doses (10mg vs 1mg vs placebo)	24

Fibromyalgie	NCT05068791	Phase 2	Essai comparatif : 25mg vs placebo actif (dextrometorphane)	30
	NCT05548075	Phase 2	Essai ouvert : 2 doses de 25mg	20
Lombalgie chronique	NCT05351541	Phase 2	Essai comparatif : 4 groupes Psilocybine + Zolpidem/modafinil + zolpidem + modafinil + placebo	30
Syndrome de stress post-traumatique	NCT05562973	Phase 1	Essai ouvert : 3 doses entre 15 et 40 mg, 5 groupes différents	30
	NCT05554094	Phase 1	Essai ouvert : 2 doses, 15 et 25mg	15

En France, début 2024, une étude pilote contrôlée randomisée, publique, a été initiée au CHU de Nîmes avec une cohorte de 30 patients souffrant de troubles liés à l'usage de l'alcool avec symptômes dépressifs. Cette grande première française moderne cherche à évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité préliminaire concernant l'administration de deux doses de 25 mg de psilocybine associées à un accompagnement psychothérapeutique.

Deuxième relance française en août 2024, le GHU Paris-psychiatrie et l'équipe de la section « médecine psychédélique » de l'AFPBN (Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie) lancent le volet français de l'étude industrielle de phase 3 de Compass Pathways, prénommée « COMP006 » : 2 doses de 25 mg par patient à 3 semaines d'intervalle, dans une salle de l'hôpital Saint-Anne, là où avaient échoué les études des années 60 à cause d'un certain isolationnisme des psychiatres de l'époque quant au contexte d'administration de la psilocybine (figure 12) (28).



Figure 53 : Voici la salle française dans laquelle les patients sont invités à vivre une expérience psychédélique à visée thérapeutique, à l'hôpital Saint-Anne (392)

La psilocybine n'est pas intrinsèquement antidépressive, anxiolytique, anti-addictive ou antidouleur, à l'image d'un antihypertenseur dont le mécanisme d'action est précisément connu pour agir sur une partie du système physiologique de régulation de la pression sanguine. La possible multitude d'indications de la psilocybine soutient l'idée selon laquelle la psilocybine puisse répondre à la définition d'« amplificateur non spécifique » du contenu psychique (393). Le cadre psychothérapeutique permet aux patients de vivre une expérience singulière, une perception de soi inédite, une intensité émotionnelle peut être inconnue auparavant. L'environnement adéquat devient un espace privilégié, dans lequel la psilocybine catalyse une expérience psychologique, corporelle, sensorielle, émotionnelle, au moins personnelle, au mieux au de-là de soi ou universelle. Les bénéfices à long terme de ce processus thérapeutique sont liés à la qualité du contenu subjectif de l'expérience (394) et à sa remémoration (395).

Plusieurs méta-analyses de ces dernières années s'accordent pour dire que les résultats de la recherche clinique sur la psilocybine sont prometteurs, non pas pour une utilisation immédiate, mais pour la poursuite des recherches sur une population plus nombreuse, plus diverse et ainsi plus représentative de la population générale (396) (397) (398) (399). Si les résultats de la recherche clinique sont excellents et annoncent véritablement un bouleversement dans la prise en charge de la santé mentale, la renaissance psychédélique est

encore au stade d'adolescence. La démarche critique envers la recherche clinique des psychédéliques est saine. C'est justement grâce à ce rapport de force mené par des voix dissidentes que les méthodes d'évaluation scientifique peuvent évoluer, gagner en maturité, devenir crédibles.

Il est entre autre reproché aux essais maintenant terminés une différence importante de soutien psychologique entre les patients ayant reçu la psilocybine et ceux du groupe contrôle, en terme de durée, de fréquence et de qualité. De plus, les multiples biais de sélection ne permettent pas pour l'instant d'assurer que la thérapie psychédélique ne présente aucun risque chez l'ensemble des patients potentiellement concernés, tant les individus inclus jusqu'à présent sont peu représentatifs de la population générale et triés par des critères d'exclusion strictes, parfois non justifiés. La non équivalence de soutien psychologique limite la validité interne de la thérapie psychédélique, le biais de sélection limite sa validité externe³⁶ (400).

Dans leur publication « *History repeating : guidelines to address common problems in psychedelic science* », deux professeurs de psychologie classent les problèmes récurrents de la science des psychédéliques (faciles, modérés, difficiles) et proposent des solutions, dont voici le récapitulatif (tableau 17).

Tableau 17 : Problèmes récurrents et propositions de solutions (401)

Problèmes	Solutions
Faciles	
Inférences statistiques invalides	Recours à des statisticiens indépendants, plus de transparence à travers des pratiques de « science ouverte ».
Conflits d'intérêt	Transparence dans la déclaration des conflits d'intérêt. Revues systématiques et non pas narratives
Sureté d'emploi et Els	Déclaration transparente des Els. Les inclure dans les critères d'évaluation
Modérés	
Pas de groupe contrôle / taille des échantillons	Essais en collaboration multicentrique pour réduire les coûts
Biais de sélection	Transparence des critères d'inclusion /exclusion lors du recrutement
Durée des études	Inclure des évaluations à long terme (> 1 an)
Difficiles	
Levée d'aveugle	Évaluer le maintien de l'aveugle, inclure une condition de contrôle actif, recruter des participants sans expérience psychédélique préalable, contrôler la levée d'aveugle par méthode statistique

³⁶ La validité interne, dans une étude clinique, concerne la mesure de la relation de cause à effet entre un traitement et son efficacité clinique. La validité externe concerne la mesure selon laquelle les résultats de l'étude sont généralisables en dehors de l'étude.

3.2.5 Défis méthodologiques et essai EPIsoDE « Efficacité et sûreté de la psilocybine dans le traitement de la dépression résistante aux traitements conventionnels »

Pour tenter d'atténuer les biais méthodologiques récurrents des essais présentés, le schéma d'étude de l'essai EPIsoDE, en cours d'élaboration en Allemagne (NCT04670081), apparaît pertinent. Les investigateurs proposent un déroulement inédit : 144 patients répartis aléatoirement en 3 groupes de 48 individus. Chaque groupe participe à deux interventions : le premier groupe reçoit une première dose de 25 mg de psilocybine puis soit une deuxième dose de 5mg (placebo actif) soit une deuxième dose de 25mg. Le deuxième groupe reçoit une première dose de 5mg puis une deuxième dose de 25mg et enfin le troisième groupe reçoit une première dose de 100mg de nicotinamide (placebo actif) puis une dose de 25mg de psilocybine (voir figure 54).

Chaque patient participe à :

- Deux séances de préparation avant la première intervention,
- Deux séances d'intégration après la première intervention
- Une séance de préparation (comprenant la mesure du critère d'évaluation principal) avant la deuxième intervention
- Deux séances d'intégration après la deuxième intervention
- Deux évaluations à long-terme (à 6 et 12 mois).

Les auteurs de l'étude cherchent ainsi à comparer la dose thérapeutique de 25 mg de psilocybine avec une faible dose « placebo-like » (5mg) dont les effets seront perceptibles mais sans déclencher d'expérience majeure, et un placebo actif (100mg de nicotinamide). Le critère principal (réduction de 50% du score HAM-D) est évalué à 6 semaines de la première dose, la veille de la deuxième intervention. Ce schéma d'étude en deux phases cherche à éliminer l'effet nocebo des groupes contrôle en proposant à l'ensemble des patients de recevoir au minimum une dose élevée de psilocybine. Les auteurs cherchent ainsi à augmenter la sensibilité de leur étude tout en maintenant un niveau éthique élevé en proposant à l'ensemble des patients inclus la possibilité de recevoir un traitement expérimental prometteur (402).

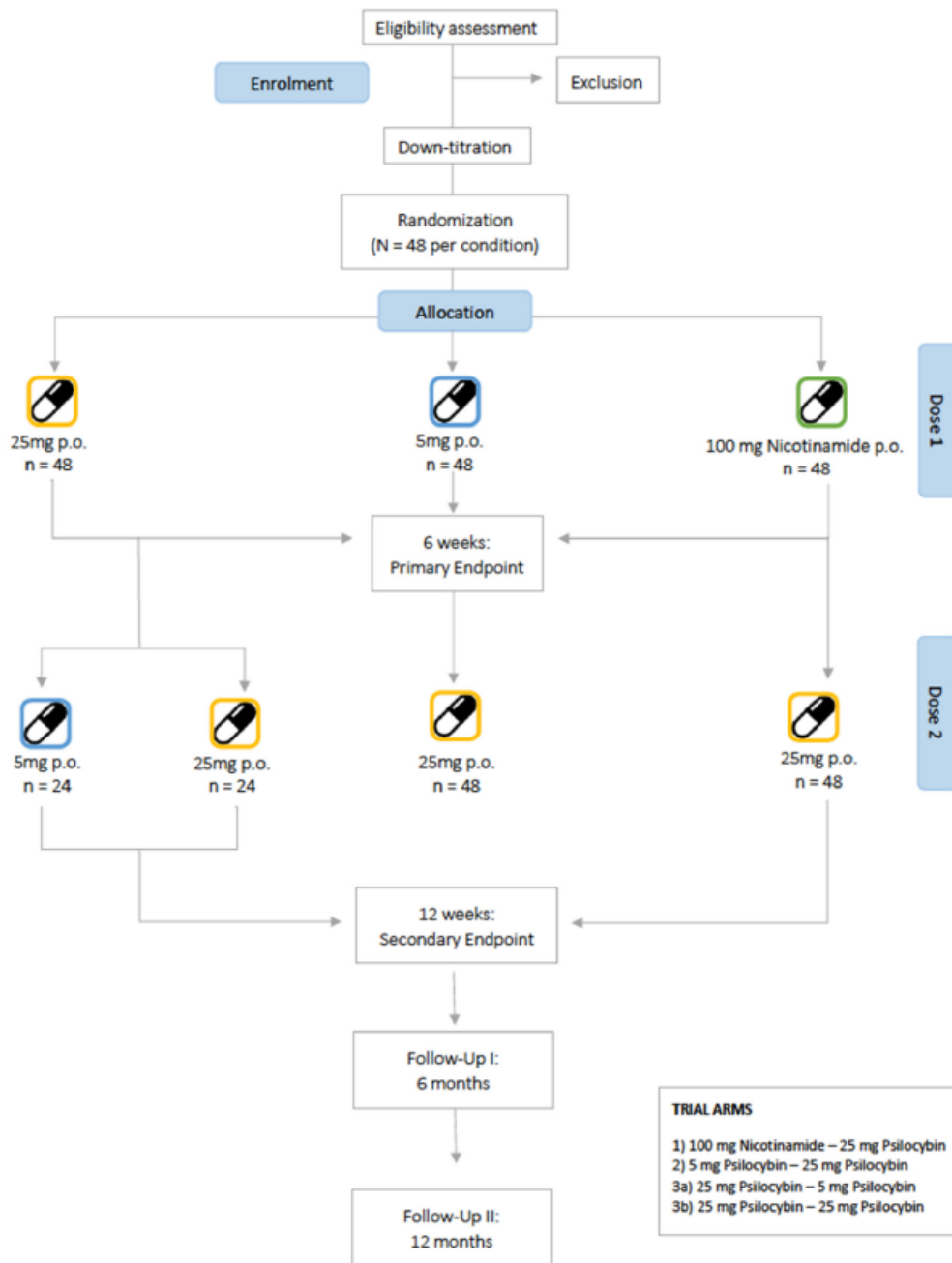


Figure 54 : Diagramme de l'étude se déroulant au département de Psychiatrie et de Psychothérapie de l'hôpital la Charité à Berlin et à l'Institut central de santé mentale à Mannheim, en Allemagne (402)

Cette étude est le fruit d'une collaboration entre l'Institut central de santé mentale de Mannheim, l'hôpital de la Charité de Berlin, l'organisation scientifique et éducative européenne à but non lucratif MIND, l'institut à but non lucratif USONA et le Ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche, qui finance l'étude à hauteur de 2,6 millions d'euros. Le gouvernement allemand est le premier en Europe à soutenir la recherche publique de la thérapie psychédélique et permet aux équipes de recherche de cet essai d'explorer l'imagerie cérébrale, la génétique et d'autres aspects biologiques liés à l'administration de psilocybine (403).

3.3 Recherche clinique et ses limites

Maintenant que la recherche clinique des psychédéliques a adopté la méthodologie de l'essai contrôlé randomisé, il y a cette problématique récurrente : l'impossibilité de maintenir l'aveugle dans ces essais. Les propriétés intrinsèques de ces substances et leur subjectivité sont facilement identifiables par les patients et les thérapeutes lors des sessions d'administration. Plusieurs méthodes ont été envisagées pour tenter de maintenir cette condition de double aveugle : instructions vagues données aux thérapeutes et patients concernant le plan de l'étude, placebo actif ayant des effets physiques ou psychiques ou encore faible dose de la substance aux effets légèrement perceptibles mais largement en deçà de la dose active étudiée. Plusieurs plans d'étude ont été testés (étude croisée, en liste d'attente) et dans l'essai EPIsoDE (402), les chercheurs impliqués tentent, à travers un protocole innovant, d'atténuer les biais liés à la levée d'aveugle. Seulement une minorité d'essais ont rapporté dans leur publication une évaluation de la levée d'aveugle (404). Une équipe rapporte que 93,6 % des patients de leur essai contre l'alcoolisme ont correctement deviné le traitement qu'ils ont reçu (390).

D'après les recommandations de l'ICH (*International Council for Harmonisation*) :

« L'utilisation de l'aveugle, ou masquage, en recherche clinique a pour intention de limiter la survenue de biais conscients ou inconscients dans la conduite et l'interprétation d'un essai clinique, émergeant de l'influence que peut avoir la connaissance d'un traitement sur le recrutement et l'attribution des patients, le soin qui leur est apporté, l'attitude des volontaires vis-à-vis du traitement, l'évaluation des critères de jugement, les abandons en cours de traitement, l'exclusion de données de l'analyse, etc. L'objectif primordial est la prévention de l'identification des traitements jusqu'à ce que toutes les occasions de biais soient passées » (405).

Les failles méthodologiques de la recherche clinique moderne des psychédéliques comme la levée d'aveugle ou les biais d'attente seraient responsables d'une surestimation des effets de taille de la thérapie psychédélique (404). Pour certains, ces résultats imparfaits ne devraient ni être discrédités, ni être tenus pour preuves solides d'efficacité clinique (406). Pour d'autres, les résultats ne sont tout simplement pas interprétables (407).

La FDA et l'EMA exigent des essais multicentriques de grande envergure (phase 3), randomisés contrôlés, mais il n'y a aucune obligation concernant la documentation de la levée d'aveugle : la déclaration CONSORT de 2010 ne recommande pas les investigateurs des essais cliniques à rendre compte de l'efficacité du maintien de l'aveugle des participants inclus dans ces essais (408).

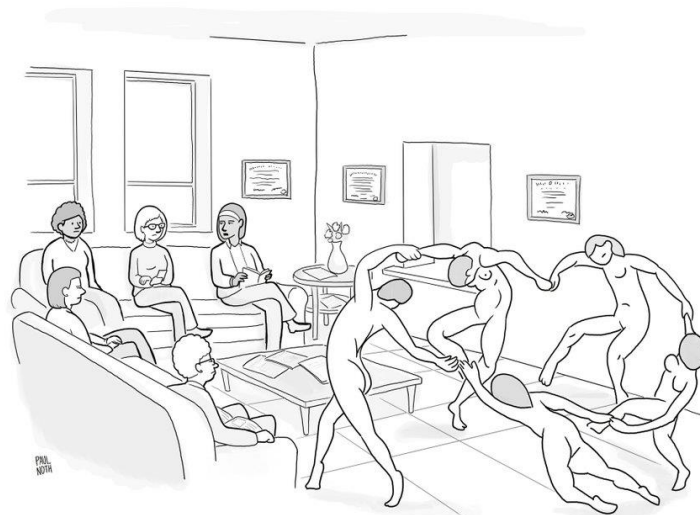
Qu'en est-il, globalement, du maintien de l'aveugle des RCTs³⁷ en biomédecine ?

Sur 300 RCTs sélectionnés aléatoirement, 24 essais (soit 8%) rapportent explicitement dans leur publication, mais de façon incomplète, des informations sur le risque de levée d'aveugle (409). La même équipe a contacté les auteurs des 276 autres essais cliniques (n'ayant pas mentionné d'évaluation de la levée d'aveugle). Parmi les 129 répondants (47%), le risque de levée d'aveugle n'était évalué que dans 56 essais (43%) sans avoir été mentionné dans la publication finale (410).

Concernant les antidépresseurs, sur 295 essais sélectionnés, seulement 4,7% ont évalué le risque de levée d'aveugle et les essais n'étant pas sponsorisés par un laboratoire pharmaceutique étaient plus susceptibles d'évaluer ce risque (411). Dans une autre étude à propos de 154 essais cliniques concernant des antidépresseurs ces 20 dernières années, seulement 7% ont évalué le risque de levée d'aveugle (412). Cet indéniable constat permet de comprendre que la recherche clinique des psychédéliques n'est pas pire en terme d'évaluation de levée d'aveugle qu'ailleurs, notamment en regard de la recherche clinique des antidépresseurs.

Pourquoi la recherche clinique des psychédéliques devrait alors être irréprochable ? Cette exigence apparaît ici comme le symptôme d'un double standard, avec d'un côté une méfiance vis-à-vis de substances à même de façonner un nouveau paysage thérapeutique en santé mentale, et de l'autre des antidépresseurs pour lesquels les autorisations de mise sur le marché sont basées sur des essais dont le maintien du double insu n'a jamais été robustement garanti (413).

Une question est alors nécessaire : la condition du « double aveugle » est-elle la méthode la plus adaptée pour évaluer l'efficacité des thérapies psychédéliques ?



“So I’m guessing we’re in the placebo group.”

Figure 55 : Illustration de Paul Noth (414)

³⁷ Randomised Controlled Trials

L'objectif du double aveugle est d'augmenter la validité interne et renforcer l'inférence causale. Cependant elle ne peut isoler l'humain de ses processus mentaux et peut susciter de la confusion, une passivité, une absence d'engagement, désignées telles une « démoralisation par ressentiment » ou une « soumission volontaire » (415). De plus, elle participe à la négligence de la validité externe, pourtant primordiale pour les patients, les cliniciens et les décideurs d'instances réglementaires (413).

Dans son livre « *Perspectival Realism* », la philosophe Michela Massimi écrit :

“L’histoire des sciences nous permet d’appréhender un autre type de réalisme scientifique. En fin de compte, je veux célébrer la connaissance scientifique comme un type particulier de connaissance sociale et coopérative. Un savoir qui se rapporte à nous, êtres humains merveilleusement divers, occupant un kaléidoscope de perspectives historiquement et culturellement ancrées. La connaissance scientifique devient connaissance quand sa fiabilité n’est pas exclusive d’une seule communauté ou d’un seul moment historique. S’il y a quelque chose de miraculeux à propos des succès de la science, ce n’est pas grâce au succès isolé d’une seule théorie T scientifique indépendante de l’esprit. C’est le succès de notre espèce humaine, de bâtir au fil du temps une connaissance extraordinairement variée et cohérente du monde dans lequel nous vivons. (...) Chaque communauté repose sur ses propres ressources théoriques, technologiques et expérimentales pour collecter les données pertinentes et formuler des revendications de manière fiable (416).

Les psychédéliques sont un sujet parfaitement pluridisciplinaire, et leur étude est éblouissante pour le botaniste, le mycologue, l'anthropologue, le chimiste, le pharmacologue, le psychiatre, le psychologue, le neuroscientifique et le philosophe. Il est vain de vouloir à tout prix isoler un effet pharmacologique et de se baser uniquement sur des justifications de la biomédecine (objectivité, randomisation et double aveugle).

Selon le chercheur E. Schenberg « *la perspective psychologique ne peut être rendue objective car entre l’administration d’une substance et la réduction de symptômes, il n’y a pas juste des récepteurs neuronaux et des résultats de neuro-imagerie : il y a des humains sensibles, dotés d’une conscience, de motivations, d’attentes, de croyances, de comportements et d’une capacité d’agir. Aucun d’entre nous n’est en dehors de l’esprit humain pour pouvoir le rendre objectif* » (MGH’s Psychiatry Academy Conference, Nov 2022).

Le RCT comme niveau de preuve absolu revient à placer au sommet de la hiérarchie scientifique la pharmacologie des substances étudiées. Cette méthode est très efficace pour les substances ayant peu d'effets directement perceptibles à travers les facultés cognitives d'un être humain. Dans ce cas de figure, les patients du groupe actif et ceux du groupe contrôle auront effectivement un ensemble de paramètres identiques, sauf celui de la substance et de ses effets pharmacologiques. Pour les psychédéliques classiques, ce cas de figure est simplement impossible car leur pharmacologie est indissociable d'une perception subjective. Il est alors nécessaire de promouvoir une certaine flexibilité dans le niveau de preuves apportées par chaque communauté épistémique autour du sujet des psychédéliques en santé mentale.

« La fiabilité des connaissances avancées par les inférences entre les données et les phénomènes, dans chaque perspective scientifique, doit être vérifiée et validée de manière croisée. Pour ce faire, il est généralement nécessaire de confronter une perspective à l'autre et vice-versa.

(...) Le pluralisme des perspectives scientifiques n'est pas seulement une caractéristique méthodologique souhaitable de la science. Il ne s'agit pas seulement un moyen d'offrir un menu de différentes explications pour le même phénomène. C'est un moyen de vérifier la fiabilité de chaque inférence des données aux phénomènes dans sa propre perspective à la lumière d'autres perspectives scientifiques. Ce n'est qu'ainsi que les principes fondamentaux de chaque perspective peuvent être contrôlés, croisés, vérifiés et tenus comme acquis. » (416).

Une approche pluraliste concernant les psychédéliques se traduit en un croisement des connaissances en pharmacologie, psychologie, sciences sociales, philosophie, médecine et psychiatrie, incluant également les problématiques sociétales et discriminatoires soit la reconnaissance du bien-fondé des connaissances et des pratiques culturelle, spirituelle et thérapeutique de peuples grâce à qui la consommation rituelle de psychédéliques a réussi à traverser l'histoire (417) (418).

« Vue sous l'angle du réalisme perspectif, la science est au service des besoins d'une « citoyenneté mondiale scientifique » multiculturelle qui peut légitimement revendiquer comme sien le droit cosmopolite de partager les avancées scientifiques et ses bienfaits. Cela implique également des devoirs cosmopolites : veiller à ce que personne ne soit privé de ce droit et mettre en place des solutions contre les inégalités flagrantes de l'accès historique aux savoirs scientifiques et à leurs bénéfices » (416).

En résumé :

- L'approche réductionniste des psychédéliques est incomplète. Isoler l'effet pharmacologique est vain et l'essai contrôlé randomisé n'est a priori pas adapté pour mesurer seul l'efficacité des psychédéliques en santé mentale.
- Le dialogue de toute discipline impliquée (communautés épistémiques) et de leurs experts est nécessaire pour attribuer un sens à l'expérience psychédélique en clinique.
- La production de connaissances scientifiques à propos des psychédéliques doit non seulement bénéficier aux individus de nos sociétés occidentales mais également aux peuples faisant vivre ces traditions et grâce à qui ce sujet est d'intérêt majeur en santé mentale dans les années 20 du XXIème siècle.

3.4 Modèle actuel de la thérapie psychédélique

Il existe déjà à l'heure actuelle un type d'intervention pharmacologique « aiguë » en milieu hospitalier pour des patients diagnostiqués de syndrome dépressif pour lesquels au moins deux traitements antidépresseurs conventionnels sont inefficaces, si l'électroconvulsothérapie leur est contre indiquée ou s'ils la refusent. Il s'agit d'une approche exclusivement biochimique d'administration de kétamine. Il n'y a dans ce type de prise en charge aucune considération de facteurs extra-pharmacologiques aptes à potentialiser les bénéfices thérapeutiques. Les effets subjectifs de la substance sont relégués au rang d'effets indésirables. Pourtant, il existe toute une littérature concernant l'administration de kétamine associée à une psychothérapie (419) (420) (329).

Concernant les psychédéliques classiques, à titre d'exemple, un modèle de thérapie psycholytique fut développé dans les années 1960 jusqu'à la prohibition. Des faibles doses de LSD ou de psilocybine étaient administrées pendant 5 à 25 séances dans un cadre psychanalytique (421).

Le modèle présenté ici, celui de la thérapie psychédélique est basé sur l'administration de fortes doses de psilocybine avec prise en compte du « set & setting » et psychothérapie. Pour rappel, elle se décline en trois phases, la préparation, l'expérience psychédélique et l'intégration.

Dans les essais cliniques présentés, ces trois phases comportent des différences. La phase de préparation comportait une, deux ou trois rencontres avec les thérapeutes. La phase d'expérience était soit concentrée sur une unique séance d'une forte dose, soit deux séances avec une première dose modérée de 10mg puis une forte dose de 25mg, soit deux fortes doses de 25mg. Si la majorité des essais ont choisi la présence de deux thérapeutes pour accompagner un patient. Si l'essai de phase I de Compass Pathways consistait en la présence d'un thérapeute principal supervisant 6 individus avec chacun un assistant, leur protocole à partir de la phase II suit aussi un schéma de 2 thérapeutes pour un patient.

La plupart des études ne détaillent pas de cadre psychothérapeutique précis. Deux cadres se distinguent cependant : la thérapie focalisée sur la compassion, et la thérapie d'acceptation et d'engagement (422). Le modèle de thérapie psychédélique présenté ici, inspiré par la thérapie d'acceptation et d'engagement est basé sur une synergie de deux concepts qui semblent expliquer deux facettes du même phénomène: la plasticité neuronale et la flexibilité psychologique. Ces deux concepts sont présentés dans les sections suivantes.

3.4.1 Plasticité neuronale

La plasticité neuronale peut être définie comme la capacité du système nerveux à répondre aux stimuli intrinsèques ou extrinsèques par la réorganisation de sa structure, sa fonction, ses connexions. Elle peut être décrite à plusieurs niveaux : au niveau moléculaire (synthèse de neurotrophines), au niveau cellulaire (neurogénèse, synaptogénèse), au niveau de ses structures fonctionnelles (renforcement des connexions neuronales).

Elle est majeure pendant le développement et plus ou moins active tout au long de la vie en réponse à l'environnement. Elle sous-tend l'apprentissage, réagit à la maladie et se trouve impliquée en thérapie. Elle est définie comme adaptative quand associée à un gain de fonction, inadaptée quand associée à des conséquences négatives si perte de fonction ou augmentation d'un trauma (423). Dans les troubles neuropsychiatriques, il y a des anomalies de distribution des circuits neuronaux sous-jacents à la motivation, la perception, la cognition, le comportement, les interactions sociales et la régulation des émotions. (423).

L'un des intérêts majeurs en santé humaine des psychédéliques classiques est leur capacité à produire une amélioration durable de l'état de santé mentale des patients, à distance de toute résidence plasmatique de la substance (283). Bien qu'au niveau subjectif, l'intensité et la singularité de l'expérience, classée parmi les plus marquantes de la vie d'un individu (Griffiths et al., 2008) participe à l'explication des bénéfices à long terme, il y a un corrélat neurobiologique.

L'hypothèse est que leur emploi thérapeutique ouvre une fenêtre de plasticité neuronale à court terme, apte à expliquer leurs bénéfices thérapeutiques à long terme. Les études actuelles nous apportent des preuves au niveau cellulaire *in vitro*, et chez le rongeur *in vivo* :

En présence de DMT dans leur milieu de culture, la longueur et le nombre de dendrites de neurones corticaux de rat augmente. Cette propriété est médiée par l'activation des récepteurs 5HT2A à leur surface (424). Concernant des cellules souches pluripotentes humaines différenciées en neurones corticaux et soumises à un stress hypoxique, l'ajout de DMT permet une augmentation de la survie neuronale, médiée à travers le récepteur SIGMA-1 (425). Une étude apporte des preuves expérimentales concernant la neurogénèse induite par la DMT grâce à son activité agoniste au niveau des récepteurs SIGMA-1. Selon leurs résultats *in vitro*, la DMT facilite la différenciation de cellules souches neuronales en neurones et cellules gliales. Selon la même étude, l'administration de DMT à des souris est corrélée à une amélioration de leur capacité d'apprentissage (426).

Dans l'étude de Ly et ses collègues, 24h après administration intrapéritonéale de DMT (10mg/kg) à une population de rats, la densité des épines dendritiques des neurones pyramidaux prélevés de leur cortex préfrontal augmente. Ces changements structuraux sont accompagnés d'effets fonctionnels : la mesure *ex vivo* de ces neurones montre une augmentation de l'amplitude et de la fréquence de leurs potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE). D'après ces résultats, la DMT a la capacité de stimuler la plasticité structurale et fonctionnelle de neurones corticaux chez le rat, avec persistance temporelle. Ces résultats, obtenus également chez un modèle d'invertébré, emprunteraient des voies

métaboliques conservées à travers l'évolution. Les mécanismes sous-jacents à cette propriété ne sont pas formellement élucidés, néanmoins, les preuves expérimentales de l'étude indiquent que sont impliqués une voie de signalisation empruntée par le facteur neurotrophique du cerveau (*BDNF : brain-derived neurotrophic factor*), son récepteur trkB et l'enzyme mTor en plus du récepteur 5-HT2A (424). Le rôle du BDNF est reconnu dans la plasticité neuronale (427) et son taux plasmatique est diminué chez le patient dépressif en comparaison avec une personne en bonne santé (428).

Les rongeurs et les primates ont en commun une forte densité d'expression de récepteurs 5HT2A au niveau des dendrites apicales des neurones pyramidaux de la couche profonde de leur cortex préfrontal. Sachant cela, Shao et ses collègues (2021) ont souhaité explorer, chez la souris, les modifications structurales engendrées par la psilocybine au niveau de ces neurones. Après administration intrapéritonéale de psilocybine (1mg/kg), ils ont pu observer *in vivo*, grâce à l'emploi de microscopie multiphotonique, une augmentation du taux de formation, du nombre et de la taille des dendrites de ces neurones. Une partie significative de ces dendrites a persisté jusqu'à 1 mois, soit potentiellement une augmentation pérenne du nombre de synapses matures au niveau de ces neurones. La suite de leurs résultats indique que 24h après l'administration de psilocybine, la mesure des PPSE montre une augmentation significative de leur fréquence en comparaison au groupe contrôle ainsi qu'une augmentation modérée de leur amplitude. Ces résultats confirment que l'augmentation du nombre de dendrites observée est accompagnée par une augmentation de la neurotransmission des neurones concernés. D'après les résultats de l'étude, une dose unique de psilocybine entraîne une modification structurale rapide des neurones pyramidaux de la couche V du cortex préfrontal chez la souris, persistant à long-terme jusqu'à au moins 1 mois après l'administration.

Sachant la perte de synapses au niveau du cortex préfrontal détectée chez des patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur (429), ces données confortent l'idée selon laquelle la plasticité neuronale, observée par les modifications structurales et fonctionnelles induites par les psychédéliques classiques, serait sous-jacente aux bénéfices thérapeutiques perçus chez les patients traités (242).

Dans une revue de littérature du lien entre psychédéliques et plasticité neuronale ayant sélectionné 20 publications (430), les auteurs confirment que les données précliniques *in vitro* et *in vivo* sont probantes, mais que leur extrapolation à l'humain reste délicate :

- Les doses employées chez l'animal sont largement supérieures à celles employées (et bien tolérées) chez l'humain.
- La mesure du BDNF plasmatique chez l'humain reste une mesure indirecte du BDNF cérébral. Une mesure directe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) serait plus représentative de l'activité cérébrale mais difficile à mettre en place en clinique car invasive.
- Le faible nombre d'animaux utilisés dans les études (éthiquement justifiable) réduit la puissance statistique des résultats.

La plasticité neuronale est médiée par la psilocine et la DMT à travers le même récepteur sous-jacent aux effets subjectifs : le 5-HT2A. L'excitation des neurones pyramidaux glutamatergiques de la couche V corticale sollicite d'avantage les récepteurs AMPA ionotropes post-synaptiques. La totalité des mécanismes ne sont pas élucidés mais l'hypothèse principale

serait une « boucle de rétroaction positive AMPA » : La stimulation des récepteurs AMPA par le glutamate augmente la sécrétion du BDNF, qui active le récepteurs TrkB et l'enzyme mTor, voie de signalisation qui à son tour entraîne une augmentation de la production du BDNF et surexpression des récepteurs AMPA à la surface neuronale. Une activation prolongée des récepteurs AMPA et mTor semble nécessaire pour une pousse dendritique effective. Le récepteur métabotropique mGlu2 (dont le glutamate est agoniste) semble également jouer un rôle essentiel (431).

Deux mécanismes adjacents semblent avoir été découverts récemment : la plasticité neuronale serait aussi médiée par l'activité agoniste des substances psychédéliques directement au niveau des récepteurs TrkB (432) et par l'activation des récepteurs 5HT2A intracellulaires au niveau des neurones (433).

Une propriété spécifique de la DMT serait son rôle de protection neuronale face au stress et de neurogénèse grâce à son activité agoniste au niveau du récepteur SIGMA-1 (425) (434) (426).

Les études exposant un lien entre cette « fenêtre de plasticité » et l'amélioration du comportement sont éparées, tant chez l'animal que chez l'humain et ne permettent pas de prouver un lien de causalité entre cette hypothèse intéressante et les propriétés thérapeutiques apparentes des psychédéliques classiques (431). Chez l'humain, une étude rapporte une augmentation du taux plasmatique de BDNF chez des patients dépressifs ayant reçu une dose d'ayahuasca (435). Une étude pilote d'administration de psilocybine chez le volontaire sain fait état d'une augmentation de la connectivité entre le cortex préfrontal et structures sous corticales, associée à une diminution de la réponse émotionnelle négative et une diminution de l'anxiété. (436).

D'un côté, la dépression est associée à une réduction de la plasticité corticale, une atrophie synaptique du cortex préfrontal donc à une capacité à réguler le système limbique³⁸ diminuée. De l'autre, les données cliniques prouvant l'efficacité de la thérapie psychédélique chez le patient dépressif se consolident avec le temps. Entre les deux, il y a une volonté de comprendre les substrats biologiques de l'amélioration de l'état psychologique de ces patients. À l'échelle du système nerveux, les modèles explicatifs (CSTC, REBUS, CCC) peuvent être utiles pour participer à la compréhension de l'expérience, mais pas de la thérapie. À l'échelle inférieure, la plasticité neuronale paraît probante. Elle s'exprime par une croissance dendritique, un renforcement synaptique des neurones corticaux, dont ceux du cortex préfrontal. Le cortex préfrontal, essentiel dans la régulation émotionnelle par ses connections à l'amygdale et d'autres structures sous-corticales, joue ainsi un rôle neurobiologique fondamental relatif aux bénéfiques thérapeutiques des psychédéliques (431).

À l'échelle supérieure, celle du psychisme et de la subjectivité humaine, un concept psychologique semble cohérent avec la plasticité neuronale et adapté pour la thérapie

³⁸ Le système limbique est un ensemble de structures sous corticales, essentielles dans le contrôle du comportement et la régulation des émotions. Il comprend l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus cingulaire et le fornix.

psychédélique. La section suivante présente ce concept utile de la préparation à l'intégration de l'expérience psychédélique dans un cadre thérapeutique : la flexibilité psychologique.

3.4.2 Flexibilité psychologique

Comme vu précédemment, les effets subjectifs des psychédéliques sont hautement contextuels et la thérapie psychédélique a tout intérêt à adopter un cadre défini pour garantir la sûreté de l'expérience et inscrire dans la durée les bénéfices thérapeutiques perçus par les patients.

La flexibilité psychologique est le concept fondamental de la Thérapie d'Acceptation et d'Engagement (ACT pour *Acceptance and Commitment Therapy*), approche transdiagnostique de troisième génération des Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC). Les données cliniques actuelles suggèrent que cette approche est efficace dans la diminution des symptômes dépressifs et anxieux des patients traités (437) (438). L'objectif de la flexibilité psychologique est de contrecarrer l'évitement expérientiel, postulé comme facteur commun aux troubles psychologiques (439).

L'évitement expérientiel permet de créer un détour mental face à des émotions désagréables et toute pensée, souvenir, sensation physique associés. À long terme, cet évitement amenuise la variété des comportements humains, réduit la richesse émotionnelle et la capacité d'agir face à des situations difficiles. Ces conséquences peuvent provoquer une perte de sens entre les actions quotidiennes des individus et leurs valeurs, soit une décoloration de l'existence et une chute de la qualité de vie (440).

Selon *Hayes et al* (2012), la flexibilité psychologique repose sur six processus reliés : l'acceptation des émotions, la défusion cognitive, la présence, le soi contextuel, les valeurs personnelles et les actions engagées. L'acceptation des émotions est la capacité de ressentir des émotions négatives, désagréables, en lien avec des pensées, expériences, sensations difficiles. Cette acceptation est facilitée par l'apprentissage de la défusion cognitive, soit la capacité à laisser émerger nos émotions difficiles et à réussir à mettre une distance pour diminuer leur emprise sur nos actes et nos comportements. La présence est l'aptitude à focaliser son attention dans l'instant, sans jugement du contenu psychique interne. Des exercices peuvent être proposés, notamment la maîtrise de la respiration. La perception de soi comme contexte offre la possibilité d'être observateur de son propre scénario, de la multitude de définitions de sa personne, ses difficultés, ses attachements, ses expériences de vie et ses problématiques. Les deux derniers sont la clarification des valeurs personnelles pour permettre la mise en place d'actions concrètes engagées dans le sens de ces valeurs et priorités, à court, moyen et long terme : réussir à mettre en place une dynamique entre les actes du quotidien et les valeurs personnelles ouvertement définies (figure 56).

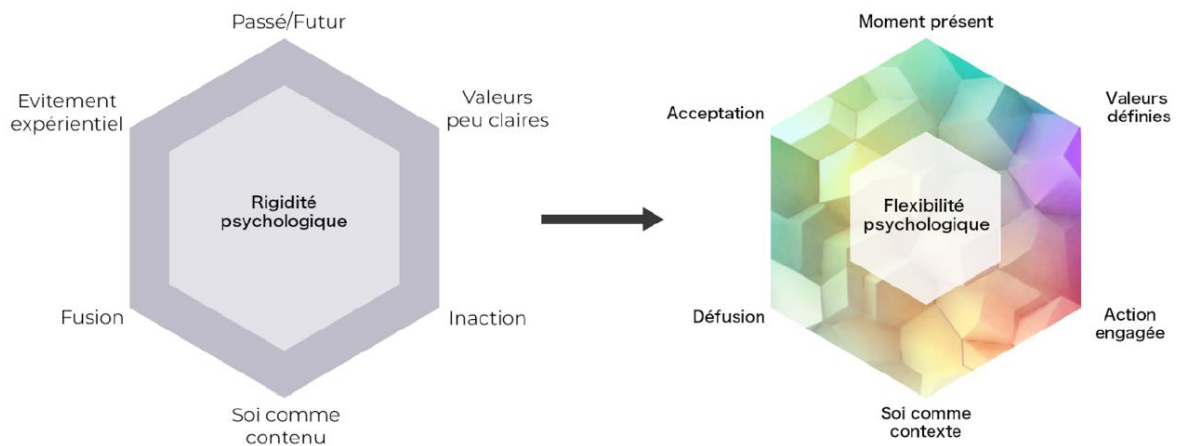


Figure 56 : Translation entre une rigidité psychologique, caractéristique d'un état pathologique, vers la flexibilité psychologique, associée à une bonne santé mentale (441)

Si le concept de flexibilité psychologique vient à être prouvé comme un médiateur robuste des effets thérapeutiques des psychédéliques, il est pertinent d'intégrer des éléments de la thérapie ACT dans le protocole de la thérapie psychédélique. À titre d'exemple, dans une étude pilote chez des patients dépendants au tabac, la psilocybine leur a permis de percevoir leurs comportements dans le contexte de leur addiction et non plus en tant que fumeur et de réaliser qu'ils n'étaient pas cette pensée qui les définissait comme fumeur. Le sentiment de connexion directe à leur expérience, dans l'instant présent, leur a permis de se rappeler quelles étaient leurs valeurs personnelles. Lors de cet essai, 80% des patients sont restés abstinents à 6 mois, soit une mise en action efficace de l'arrêt du tabac pour une majorité de patients (389, 442).

Plusieurs études de niveaux de preuves variables alimentent l'hypothèse de la pertinence de la flexibilité psychologique dans la thérapie psychédélique :

Dans l'étude rétrospective de Davis *et al.* (n=985), la flexibilité psychologique augmente selon l'intensité de l'expérience psychédélique vécue et prédit la diminution des symptômes dépressifs des participants (443). Deux études rétrospectives (n=173 et n=160) d'une équipe française nous informent que, tous contextes d'expérience psychédélique confondus, l'augmentation de la flexibilité psychologique prédit la diminution ou l'arrêt du tabac (444) et la réduction de consommation d'alcool (441). La réduction de ces toxicomanies apparaît être plus importante chez les individus dont les scores de flexibilité psychologique étaient les plus bas avant l'expérience.

Les résultats de l'étude prospective de Close *et al.* (n=260) soutiennent que l'augmentation de la flexibilité psychologique, mesurée 4 semaines après l'expérience, est corrélée à une diminution des symptômes dépressifs. Un faible score de flexibilité psychologique avant l'expérience est également un facteur de prédiction d'une plus grande amélioration clinique après l'expérience. Selon les résultats de cette étude, la survenue de *breakthrough* émotionnel, d'expérience mystique pendant l'expérience, ainsi qu'un cadre cérémoniel étaient associés à une plus grande amélioration de la flexibilité psychologique (445).

L'étude prospective d'Agin-Liebes et ses collègues, publiée en 2022, a récolté les données psychométriques de 261 participants lors d'une retraite avec 4 cérémonies d'ayahuasca, dans trois centres différents (Pérou, Costa Rica), avec pour objectif de mesurer la flexibilité psychologique, l'état émotionnel des individus avant/après la retraite ainsi que l'évaluation de facettes thérapeutiques de l'expérience désignées par la « réévaluation cognitive ». La réévaluation cognitive désigne la capacité, pendant l'expérience, à revisiter, reconsidérer des expériences problématiques ou traumatiques passées avec une perspective compréhensive, une réinterprétation qui modifie le sens de ces expériences et leur impact émotionnel. Selon leurs résultats, il y a effectivement une association statistiquement significative entre la réévaluation cognitive vécue pendant l'expérience et l'amélioration de l'humeur à 3 mois, médiée par une augmentation de la flexibilité psychologique. De même que les émotions positives associées à la transcendance de soi (gratitude, amour, joie, émerveillement) sont une force émotionnelle pour affronter pendant et après l'expérience tout contenu psychologique difficile à aborder dans état de conscience ordinaire (446).

Le niveau de preuve le plus avancé reste préliminaire. Il s'agit d'un essai clinique exploratoire sur une cohorte de 19 patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur, avec au moins une tentative échouée de traitement antidépresseur conventionnel. Chaque patient a bénéficié de séances de psychothérapie inspirée de la thérapie ACT, et participé à deux interventions : une première avec administration d'un placebo, une deuxième, avec une dose de psilocybine de 0,3 mg/kg. Selon leurs résultats, l'amélioration de la flexibilité psychologique, mesurée deux semaines après chaque intervention, était significativement plus importante après la psilocybine qu'après le placebo, maintenue lors de la dernière évaluation à 3 mois. Cette amélioration de la flexibilité psychologique chez les patients était également associée à une diminution de leurs symptômes dépressifs. Deux autres échelles psychométriques indiquent une meilleure acceptation sans jugement et une augmentation de la concordance entre les valeurs des patients et leurs actions, maintenu à 3 mois (447).

Bien que les données disponibles n'aient pas encore atteint un niveau de preuves suffisant pour prouver une inférence causale entre flexibilité psychologique et amélioration des symptômes de patients dépressifs/anxieux, ce concept est incorporé dans un modèle proposé par Rosalind Watts, psychologue clinicienne, membre de l'équipe encadrant les essais cliniques de *l'Imperial College* à Londres (379) évaluant l'administration de psilocybine à des patients diagnostiqués de syndrome dépressif majeur. Il s'agit du modèle ACE pour *Accept, Connect, Embody*.

3.4.3 Zoom sur ACE

Le modèle ACE (*accepter, connecter et incorporer*) propose un cadre pour la préparation avant l'expérience, l'expérience en elle-même et son intégration. Une préparation réussie diminue la résistance face à l'intensité de l'expérience à venir, une intégration réussie permet le maintien à long terme des bénéfices thérapeutiques. Le modèle ACE réunit les 6 processus de la flexibilité psychologique et propose un cadre adaptable aux thérapeutes pour guider leurs patients.

Voici quelques exemples qualitatifs en lien avec les processus clés de la flexibilité psychologique, un retour du vécu lors des séances et un témoignage du ressenti à long terme (326) :

L'**acceptation** permet de s'ouvrir et de laisser les sentiments indésirables se présenter à la place de les réduire ou de les contrôler :

Pendant l'expérience : « *J'ai beaucoup pleuré, pleuré avec soulagement. Les expériences, visions souvenirs refoulés depuis longtemps ont été amenés à moi et je devais les affronter. J'ai vécu un grand lâcher-prise, une grande purge* ».

Après l'expérience : « *J'ai retenu de cette expérience que j'avais l'habitude de me mettre en colère face à mon anxiété. Maintenant, je me dis que je peux avoir de l'anxiété, et juste la ressentir puis la voir disparaître. Plus besoin de fuir* ».

La **défusion cognitive** permet de voir à travers les processus mentaux, observer les pensées sans s'y accrocher :

Pendant l'expérience : « *Une sensation d'espace, une réalisation qu'une grande partie de ce que nous pensons concret et impossible à échapper n'est en fait que notre façon de penser* ».

Après l'expérience : « *Ce manteau de béton porté constamment jour après jour a été mis de côté. Je pense et je ressens toujours mais je vois et je sens les choses bien plus clairement, je ne suis pas submergé. Ce sentiment a duré longtemps : le manteau est tombé* ».

Le contact avec le **moment présent** permet de se focaliser sur l'expérience sensorielle :

Pendant l'expérience : « *La dose m'a permis de comprendre pourquoi je ressentais cette douleur dans la poitrine. Je l'ai perçue visuellement et ressentie émotionnellement puis je me suis senti beaucoup plus léger, comme si quelque chose avait été libéré* ».

Après l'expérience : « *Je me sens plus ancré, calme. Mon état naturel est l'opposé de l'attention, c'est plutôt la dispersion ! Je me sens très présent, connecté au moment* ».

La perception de **Soi comme contexte** entraîne une augmentation de la richesse comportementale par abandon de la perception habituelle de sa personne, soit une

émergence variée de différents « soi » tels qu'un soi observateur, enseignant, sage, aimant, inspirant :

Pendant l'expérience : *« J'ai rencontré quelqu'un, avec ce puissant sentiment que c'était moi me disant que tout allait bien, que je n'ai pas besoin d'être désolé pour toutes les choses de mon passé. J'ai vécu une expérience de tendresse envers moi-même. Durant cette expérience, j'ai eu ce sentiment véritable de compassion, que je n'avais jamais ressenti auparavant ».*

Après l'expérience : *« J'ai élargi ma perspective, j'ai pris du recul. Cela m'a aidé à comprendre que le monde est vaste, qu'il y a bien plus que les soucis que j'avais en tête ».*

La **connexion aux valeurs** peut se manifester pendant l'expérience comme une évidence, un rapprochement soudain avec des valeurs oubliées ou lointaines :

Pendant l'expérience : *« C'est comme si quelqu'un avait allumé la lumière dans une maison plongée dans l'obscurité, soudainement, je voyais à nouveau ma vie. J'ai eu de l'espoir, j'étais enthousiaste, je ressentais la vie à travers moi à nouveau ».*

Après l'expérience : *« Être si déprimé a provoqué chez moi une perte de connexion avec les choses importantes et celles qui comptaient pour moi dans ma vie, sans savoir comment la retrouver. Avec la psilocybine, j'ai retrouvé ce lien pendant un moment ».*

La mise en place d'**actions concrètes** peut se faire soit à l'aide d'exercices, soit spontanément, par remémoration de l'expérience psychédélique vécue :

« J'ai perdu beaucoup de poids juste simplement parce que je ne voulais plus mal me nourrir, ça a duré plusieurs mois. Je ne pouvais plus manger ce que je savais être mauvais pour ma santé. Je ne pouvais plus non plus regarder de la pornographie après la deuxième dose. J'ai commencé à ressentir que c'était dégradant et malsain. »

« Je suis passé à côté d'un magasin de vélo dans la rue et j'ai demandé si je pouvais rester pour aider. Je l'ai aidé pendant 6 mois à rénover son magasin. J'étais motivé pour faire du bien, juste des bonnes actions. J'ai orienté mon attention vers la compassion. »

Quatre sessions composent la phase d'intégration du modèle ACE : le lendemain de la 1^{ère} dose, 1 semaine après, le lendemain de la 2^{ème} dose et 3 semaines après. Elle se fait en trois étapes (326) :

1. Rassembler les informations du récit de l'expérience : le patient est invité à exprimer autant de contenu qu'il le souhaite, le thérapeute écoute simplement et activement tout ce qui émerge sans chercher à donner une interprétation. Il peut prendre des notes et demander au patient des détails sensoriels, ce qu'il a ressenti à ce moment-là et quelle a été la réaction de son corps. Le patient est invité à noter dans son carnet autant que nécessaire. La confiance mutuelle, le respect, le degré de présence et la délicatesse sont des facteurs clés pour que le récit puisse émerger.

2. Recueillir les éléments clés : l'objectif ici est de donner du sens à l'expérience. Le thérapeute cadre cette étape et aide le patient à faire le lien entre ses intentions posées lors de la préparation, le contenu de l'expérience et son histoire de vie. L'objectif ici est de permettre au patient d'identifier les leçons, apprentissages, révélations que l'expérience peut lui apporter. Cette étape de réflexion continue les jours, semaines et mois après l'expérience. Le patient peut partager les étapes de son apprentissage par mail avec le thérapeute.
3. Encourager les changements de comportement : Cette troisième étape est la plus directive, elle est plus ou moins facile selon les patients. Le thérapeute aide le patient à identifier de nouveaux comportements et objectifs pour permettre le changement amorcé avec l'expérience psychédélique. Il s'agit ici aussi de soutenir le patient s'il éprouve des difficultés à mettre en place de nouveaux comportements et si cet échec est associé à des pensées et émotions négatives. C'est ici que le patient apprend avec son thérapeute des exercices pour incorporer la flexibilité psychologique dans son quotidien, notamment en cas de résurgence de ses états mentaux antérieurs.

Le modèle ACE propose non seulement un cadre pour l'expérience psychédélique mais surtout que les patients incorporent dans leur vie quotidienne les processus clés de la flexibilité psychologique.

3.4.4 Approche EMBARK

Ce modèle est brièvement présenté ici car son intérêt paraît pertinent, tant il englobe des aspects cruciaux de l'expérience psychédélique, éventuellement négligés dans les essais cliniques façonnés jusqu'à présent. La démarche de l'approche EMBARK fait suite à de multiples constats :

- La narration dominante, focalisée sur les changements neuronaux couplée à un focus sur l'expérience introspective et psychologique néglige le corps or nombre de patients vivent à travers leur organisme physique une meilleure conscience intéroceptive, des synesthésies somatiques, ou la perception d'émotions ou pathologies localisées spécifiquement dans certains endroits de leur corps, certains vivant purges ou purifications.
- Si l'alliance thérapeutique est cruciale, le rôle du thérapeute pendant l'expérience ne peut être uniquement passif ou d'un soutien minime tant le thérapeute peut se trouver à jouer un rôle dans la projection relationnelle du patient pendant un état de conscience psychédélique.
- Certains essais thérapeutiques ne considèrent pas la possible émergence d'expériences spirituelles ou mystiques et la formation orthonormée des thérapeutes n'est pas suffisante pour accueillir ces expériences.
- L'éthique ne doit pas considérer uniquement les comportements à proscrire mais bien tout ce qui est nécessaire pour aborder les dimensions culturelles, sociétales et structurelles de la guérison.
- Aucun cadre psychothérapeutique préexistant ne peut répondre à la diversité de l'expérience psychédélique.

L'approche EMBARK comporte 6 domaines cliniques et 4 piliers de soin, uniquement présentés schématiquement ici :

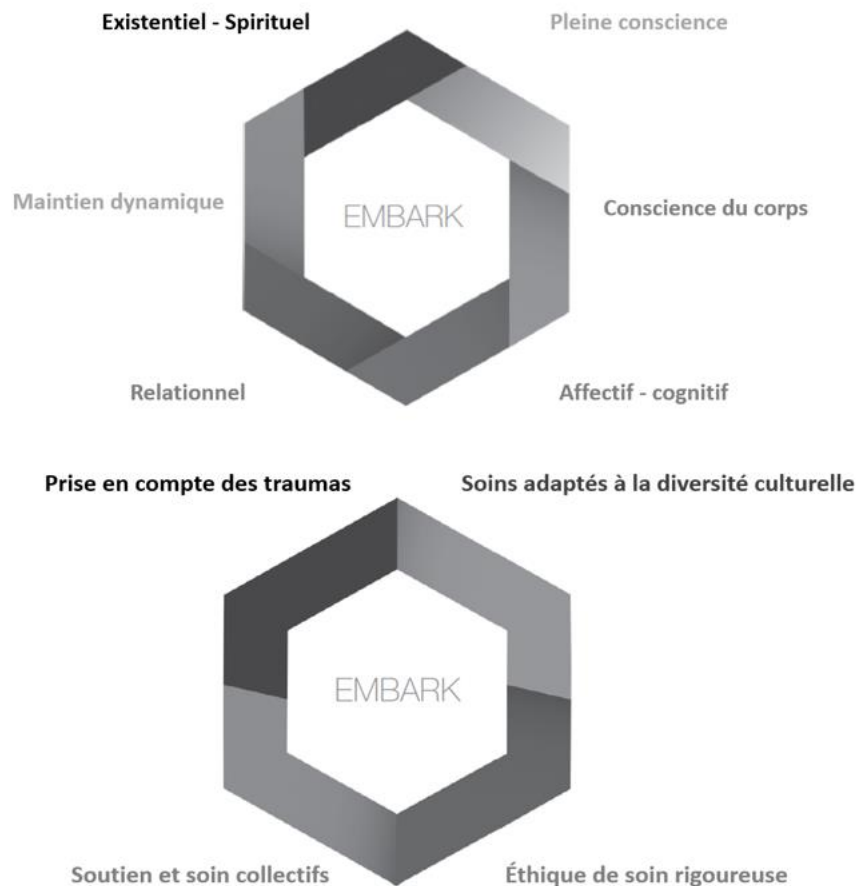


Figure 57 : les 6 domaines cliniques et les 4 piliers de soin de l'approche EMBARK (448)

3.5 Risques

La puissance de l'impact des psychédéliques classiques sur la psyché humaine n'est pas sans risque. Se confronter à la folie, la mort ou l'infini est marquant. L'expérience peut être traumatisante. Elle a été désignée telle un « bad trip » puis a été édulcorée par l'expression « *challenging experience* ». La sévérité des expériences difficiles est variable et dépend largement du contexte. S'ils sont principalement transitoires, les symptômes et leur sévérité peuvent être ressentis à plus long terme. Ces expériences difficiles peuvent générer de la peur, de la tristesse, un sentiment de démençance, de paranoïa, d'isolement, de détresse physique ou de vision troublée (449).

Plusieurs études nous informent de ces réactions adverses. Concernant les champignons à psilocybine, 24% des répondants (n=1993) à une étude ont éprouvé un symptôme négatif plus d'une semaine après l'expérience, 10% plus d'un an et 7,6% ont recouru à l'aide d'un professionnel de santé (450). Une enquête mondiale concernant l'ayahuasca (n=10836) rapporte que 12% des répondants ont éprouvé des effets adverses pour lesquels ils ont

recours à l'aide d'un professionnel de santé (451). Les modifications visuelles persistantes sont fréquentes, cependant si elles sont prolongées et perçues négativement, elles répondent à la définition du syndrome HPPD (Hallucinogen Persisting Perception Disorder). Une étude basée sur un questionnaire en ligne (n=2679) rapporte une fréquence de 4,6% pour ce syndrome (452). Les bouleversements perceptuels peuvent se transformer en déréalisation, la désintégration momentanée de son individualité peut se transformer en dépersonnalisation. Ces deux facettes sont décrites par une perte de connexion avec la réalité, une sensation d'un scénario de leur existence factice, un décalage à habiter leur propre corps. Plusieurs facteurs sont prédictifs de la survenue de ces expériences : pas de préparation, un état d'esprit négatif, une dose trop élevée, des événements existentiels majeurs avant l'expérience, et un environnement physique désagréable (40).

Une étude a classé les difficultés éprouvées par les individus répondants (n=608) en 9 catégories (453) :

Tableau 18 : Thématique des difficultés éprouvées par les individus inclus dans l'étude (453)

Thèmes (% des répondants)	Exemple qualitatif
Difficultés sociales (27%)	<i>Sentiment d'éloignement, de repli sur soi, d'exclusion sociale, même de la part d'autres consommateurs d'ayahuasca.</i>
Difficultés de perception (21%)	<i>Plusieurs fois au cours de la journée, si je me concentre sur quelque chose, ma vision semble s'étirer et se déplacer, ce qui s'aggrave au fur et à mesure que j'essaie de la chercher.</i>
Difficultés cognitives (9%)	<i>Je n'ai pas pu penser ou parler de manière linéaire pendant au moins quelques jours, ou du moins c'est ce que j'ai ressenti... Tout était confus et je ne savais pas si ou quand cela allait se terminer... Je ne comprenais pas ce qui m'arrivait et je n'avais pas de langage pour l'exprimer.</i>
Difficultés émotionnelles (67%)	<i>Pendant environ 18 mois, je me suis réveillée tous les matins avec le soleil, pleine d'un sentiment de terreur absolue... Parfois, mon anxiété était si forte le matin que je tremblais physiquement.</i>
Difficultés existentielles (42%)	<i>Je suis entré dans l'expérience en croyant que mon expérience était le monde extérieur réel et littéral. L'expérience m'a permis de vivre mes pires peurs, la honte la plus profonde possible. Des expériences si bizarres et oniriques que je n'arrivais pas à les comprendre. Ces souvenirs ont laissé un vestige de confusion quant au modèle de réalité le plus profond à utiliser, et des expériences répétées de basculement entre ces modèles à différents moments.</i>
Difficultés liées à la perception de soi (16%)	<i>J'avais l'impression que la personne que j'étais avant avait été entièrement effacée de ma mémoire sensorielle et je me sentais complètement dissociée du corps que j'habitais... J'ai eu l'impression de me désintégrer complètement. Ma vie n'a depuis jamais été et ne sera plus jamais la même.</i>
Difficultés somatiques (19%)	Description de problèmes de respiration, de palpitations cardiaques, de problèmes de sommeil avec cauchemars
Difficultés liées au comportement (11%)	Certaines personnes développent des problèmes liés à leur études, leur activité professionnelle ou la gestion de leurs finances. D'autres déclarent un comportement d'abus de substance en réaction à leur expérience psychédélique difficile.

Risque de psychose (5%)	<i>Je suis resté éveillé pendant 3 jours après la prise et j'ai sombré dans la psychose, je croyais que tous mes amis étaient des « espions » qui me parlaient pour se moquer de moi. Le troisième jour, j'ai jeté des objets contre un mur et j'ai évoqué de me suicider. Cette croyance a persisté jusqu'à ce que je prenne un antipsychotique pendant des mois.</i>
--------------------------------	--

Si ces expériences difficiles arrivent majoritairement dans un contexte social entre amis ou lors d'une prise seule, 8 % des répondants indiquent que les conséquences qu'ils subissent font suite à leur participation à un essai clinique ou une session de thérapie psychédélique (453).

Avec la popularité croissante des psychédéliques et donc l'augmentation de la prévalence d'expériences difficiles, une problématique apparente est la méconnaissance de la majeure partie des psychothérapeutes ou psychiatres qui se retrouvent confrontés à ces situations de détresse. Plusieurs initiatives existent. Il y a l'organisme étatsunien « *Fire side project* » dont la mission est d'aider les gens à minimiser les risques et conséquences liés aux expériences psychédéliques grâce à une ligne d'écoute téléphonique et un programme de soutien à long terme. En Espagne, l'organisme à but non lucratif ICEERS (*International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service*) propose des sessions en ligne d'assistance après une expérience difficile. La « *psychedelic difficulties clinic* » de l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin propose des consultations de psychiatres et psychothérapeutes pouvant être prises en charge par l'assurance maladie publique allemande. En France, il n'y a officiellement que l'initiative générée au sein de la Société Psychédélique Française : les cercles d'intégration en ligne, chaque mois, ou dans certaines villes. Cette initiative n'est pas une prise en charge psychothérapeutique mais permet aux participants d'être écoutés et de donner sens à leur expérience à travers un collectif temporaire.

Concernant les difficultés suite à la participation à un essai clinique, une étude qualitative a interrogé 11 patients après leur participation à l'essai de phase 2b de l'entreprise cotée en bourse Compass Pathways. D'après leurs résultats, malgré une méfiance globale envers le système de santé, une confiance a pu être établie envers les thérapeutes de l'étude. Cependant, 3 sessions de préparation avant l'expérience ont été perçues comme insuffisantes pour assimiler le bagage d'informations préalables. Les thèmes des témoignages recueillis concernent la difficulté à gérer leurs attentes (volonté d'avoir des révélations ou intensités émotionnelles), la difficulté à se sentir en confiance pour lâcher prise (peur de perte de contrôle face à des inconnus), une volonté de pouvoir participer à plusieurs sessions pour être familier avec les effets et approfondir l'expérience et une difficulté à donner un sens à leur expérience avec les séances d'intégration proposées (454).

Enfin, un risque encore sous-évalué est la génération de croyances délétères ou contre-productives. Il s'agit du résultat d'un sentiment de révélation et d'une association d'idées qui apparaissent pertinentes mais dont les informations sur lesquelles ce phénomène est basé sont erronées. Dans la continuité d'une approche neuro-computationnelle et du modèle REBUS dont le principe est « l'aplanissement » des prédictions sensorielles et des croyances, le modèle proposé ici, FIBUS (*False Insights and Beliefs Under pSychedelics*), a pour objectif de

promouvoir une hygiène épistémique pour garantir une évaluation saine, appropriée et rigoureuse concernant les révélations, affirmations et idées générées pendant les expériences psychédéliques. L'axe proposé (vérification-adaptabilité-falsifiabilité) peut être un outil utile dans les contextes cliniques. En effet, un objectif de la thérapie psychédélique est l'atténuation et la révision de croyances malades et non leur remplacement par d'autres, erronées ou disproportionnées (455). Par exemple, si la dissolution de soi est une possibilité, elle peut être un tel choc pour celui dont la psyché s'est développée dans une société hyper-individualiste qu'une inflation de la perception de soi peut se produire, jusqu'à la mégalomanie ou le syndrome messianique.

3.6 Considérations éthiques

De nombreux aspects éthiques émergent avec la thérapie psychédélique et nécessitent une thèse complète pour être développés à la hauteur de leur importance. Deux sont sélectionnés ici :

Tout doit être mis en œuvre pour maintenir des interactions sociales mesurées, horizontales, sans placer sur un piédestal aucune autorité dominante au sein de la thérapie psychédélique. L'accompagnement dans un moment si intense de patients vulnérables nécessite de la part des thérapeutes impliqués une hygiène mentale et relationnelle irréprochable pour réussir à contrecarrer les possibles dynamiques d'adulation (456). Dans la mise en place des futurs protocoles de thérapie psychédélique, il est primordial que l'éthique exige des praticiens de tout mettre en œuvre pour ne pas influencer les patients avec leurs croyances personnelles (457). Cela implique de ne pas suggérer que la survenue d'une expérience mystique va conditionner l'amélioration de leurs symptômes, et ne pas se positionner quant à l'objectivité des expériences vécues. La médiatisation grand public des psychédéliques classiques ces dernières années a largement véhiculé l'idée que ces thérapies provoquaient des expériences de transcendance mystique, ainsi que des changements immédiats et radicaux. Si cela est tout à fait possible, la majorité des patients traités dans le cadre d'un diagnostic de syndrome dépressif n'accèdent pas systématiquement à ces épiphanies. Si leurs attentes étaient irréalistes, ils peuvent au contraire éprouver un sentiment d'échec néfaste à la thérapeutique. Le rôle du thérapeute est donc également de normaliser ces attentes parfois disproportionnées, en amont de la prise en charge (329). Le rôle du thérapeute nécessite une position ouverte et accueillante face à la phénoménologie de l'expérience psychédélique couplée à toute la disponibilité nécessaire pour permettre aux patients de donner du sens à leur expérience et maximiser les bénéfices thérapeutiques. Le travail d'accompagnement gagne à être centré sur le *processus* plus que sur le *contenu* de l'expérience (329).

Un aspect plus global concerne l'extractivisme. La médecine psychédélique n'échappe pas à la marchandisation des savoirs. Parmi 24 brevets concernant la psilocybine, aucun ne profite aux communautés autochtones responsables de la survie des pratiques liées aux psilocybes (417). La recherche médicale actuelle des psychédéliques est la conséquence

d'une logique de biopiraterie et de légitimation d'un certain cadre de connaissances. La réification d'êtres vivants, plantes et champignons, desquels on isole des molécules actives transformées en produits pharmaceutiques entraîne un appauvrissement des savoirs. L'ayahuasca, utilisée depuis des centaines d'années avant sa « découverte » était et reste considérée comme une plante enseignante et un moyen d'acquérir des connaissances à propos de soi et des territoires naturels. Elle promouvoit des interactions bénéfiques d'individus au sein d'un collectif. Il est dommageable qu'elle soit considérée uniquement comme une « boisson psychotrope utilisée par des chamanes et nouvellement découverte comme un traitement innovant de la dépression » (458).

Il est nécessaire que les futures régulations respectent les peuples autochtones, leur droit de conserver, de contrôler, de protéger et de développer leur patrimoine bioculturel, leurs connaissances traditionnelles et leurs expressions culturelles, y compris les pratiques médicales traditionnelles. Les futures réglementations de l'ayahuasca doivent respecter leur consentement libre, préalable et éclairé, en accord avec la convention n° 169 de l'Organisation Internationale du Travail relative aux peuples indigènes et tribaux. La déclaration de l'ayahuasca en tant que patrimoine culturel national (voire mondial) peut empêcher le dépôt de brevet par des tiers et favorise le développement de médecines traditionnelles. Concernant les composés isolés, des accords de partage des avantages sont obligatoires conformément à la convention des Nations Unies sur la diversité biologique (418)

La voix des peuples autochtones est particulièrement absente de la recherche médicale occidentale à propos des psychédéliques. Un consensus de représentants des peuples Denésuliné, Inga, Misak, Nahua Pipil Kakawira, Maya Kakchiquel, Kikuyu, Maya Tseltal, Nahua, Wixárika et Chickasaw a défini huit principes éthiques pour l'utilisation des médecines traditionnelles par la médecine psychédélique occidentale. Leurs façons d'être au monde sont l'expression d'un « système relationnel » dont l'identité collective est ancrée dans « *un sentiment de gratitude, d'admiration et de révérence, avec la ferme responsabilité et le sens de l'intendance à l'égard de tous les écosystèmes et cycles de vie interconnectés. Cette identité collective est en outre liée à un respect absolu de la Terre Mère et de toutes les relations entre êtres vivants et leur environnement* » (459). Les huit principes sont résumés ci-après avec un exemple de problème concret et une solution possible (tableau 19).

Tableau 19 : les huit principes éthiques appliqués à la médecine psychédélique occidentale (459)

Principes indigènes	Problèmes concrets	Solutions possibles
1. Révérance pour la Terre mère	La forte empreinte carbone du consumérisme et du tourisme psychédélique échoue à promouvoir le respect de l'environnement	Les thérapies fondées sur la sagesse de peuples autochtones promeut de meilleures relations entre humain, non-humain et la Terre Mère.
2. Respect pour les manières de savoir et d'être indigènes	Extraction, décontextualisation et absence de référence adéquate aux traditions indigènes sans consentement éclairé de la part des communautés concernées	Implication d'universitaires, organisations et leaders de groupes indigènes dans les développements de la recherche et médecine psychédéliques occidentales et respect de leur consentement.
3. Responsabilité pour l'usage, les bénéfices et les risques	La recherche médicale occidentale des psychédéliques favorise un certain mode de consommation, la capitalisation de savoirs indigènes et l'appropriation culturelle pendant que les peuples concernés continuent de lutter pour un accès basique aux services de santé et à des conditions de vie décentes	Inclusion des peuples autochtones dans l'examen et l'approbation des projets de recherche et pratiques occidentales.
4. Pertinence des savoirs indigènes dans la médecine psychédélique	Les méthodologies cliniques et de recherche occidentales servent les idéaux de bien-être euro-centriques au péril de la santé et du bien-être des communautés indigènes.	Créer un leadership institutionnel autochtone pertinent pour inclure la science et méthodologies indigènes dans les pratiques occidentales.
5. Régulation des usages tangible et intangible des médecines indigènes	Les mesures réglementaires qui protègent la médecine traditionnelle autochtone aux niveaux nationaux et internationaux sont rares.	Développer un cadre juridique et réglementaire à propos de la propriété intellectuelle basé sur des règles déterminées par les représentants indigènes.
6. Réparation et partage des bénéfices	Les pratiques de la médecine psychédélique occidentale profitent aux populations non-autochtones au détriment des communautés autochtones et de leurs savoirs.	Promotion et sauvegarder de l'autodétermination, restitution des biens culturels, intellectuels, religieux et spirituels avec le consentement libre et éclairé des nations autochtones.
7. Restauration de l'autorité indigène	Les institutions occidentales n'ont que récemment tenté de faire preuve de réciprocité et d'ouverture à l'égard des peuples autochtones pour	Rétablir l'autorité autochtone pour toute collaboration fructueuse et significative à l'avenir

	justifier l'extraction et la capitalisation de leurs savoirs	
8. Réconciliation des relations entre l'occident et les peuples indigènes	L'état actuel de la recherche et de la pratique psychédélique occidentale en milieu institutionnel et non institutionnel ne sont pas encore propices à une réconciliation des relations autochtones et occidentales.	L'engagement direct et la mise en œuvre des principes éthiques décrits ici serviront de tremplin nécessaire pour établir des relations correctes entre systèmes et peuples occidentaux et indigènes. Actions et interventions doivent être élaborées au moyen de méthodologies participatives directes respectant les droits à l'autonomie, à la gouvernance et à l'autodétermination des populations indigènes locales.

Conclusion

La *N,N*-diméthyltryptamine et la psilocybine sont universelles. Elles sont tout simplement présentes dans la biochimie du vivant et nos écosystèmes planétaires. Elles ont cette capacité d'être à la frontière entre le corps et l'esprit, façonnées par le vivant, bouleversant le fonctionnement hiérarchique cérébral qui sous-tend l'esprit humain. À travers le temps, certains humains ont développé des savoir-faire autour de leurs usages. Les spécialistes autochtones sont les garants des fonctions associées à la consommation de ces plantes et champignons qui modifient les perceptions et le cheminement de la pensée. Grâce à leurs connaissances, leur ouverture et l'étude des cultures orales dans lesquelles ces médecines sont consommées, il y a maintenant une littérature savante à propos de la richesse d'utilisations de l'ayahuasca et des psilocybes. Historiquement, c'est tout d'abord les guérisseurs qui ingèrent, et à travers leur état de conscience inédit et techniques associées, deviennent capables de diagnostiquer et soigner, proposant éventuellement leurs psychotropes à leurs patients.

Maintenant définies telles des « révélateurs d'âme » ou d'esprit, selon la compatibilité des croyances de chacun, ces substances extraites d'organismes vivants, les psychédéliques classiques, sont bien plus que des médicaments qui corrigent une fonction. La médecine psychédélique essaie de les rendre conciliables avec son cadre théorique de perception du réel et de la maladie mentale. Une différence considérable est la remise en question de l'expérience propre du soignant vis-à-vis de ces substances. Un grand bouleversement est celui de l'accompagnement du patient durant la durée des effets pharmacologiques responsables de l'expérience. L'attirail médicamenteux aujourd'hui à disposition des psychiatres, largement controversé, est diamétralement opposé à ce que propose l'expérience psychédélique : les modifications perceptuelles sont pour les psychiatres des hallucinations pathologiques or justement, le cœur de la thérapie psychédélique est *l'hallucination*. Ce terme est toutefois maintenant obsolète, limité et méprisant pour la richesse d'explorations possibles grâce à l'expérience psychédélique. C'est peut-être justement ce terme « hallucinogène » qui garantissait jusqu'à présent le mépris de leurs effets de la part de la science et la médecine occidentales. Le monde médical s'apprête maintenant à considérer le contenu de l'expérience. La thérapie psychédélique est cette relation indissociable entre une substance, son cadre d'administration et son accompagnement humain. La médicalisation des psychédéliques en France, orientée jusqu'à présent vers un paradigme biochimique n'apporte qu'une solution partielle. Ce sera une grande richesse d'établir un dialogue entre les membres de la profession médicale, les universitaires, et les humains aux connaissances et savoir-faire empiriques reconnus, précieux grâce à leur si grande longueur d'avance à propos de ces substances qui soignent.

THÈSE SOUTENUE PAR : Théophile GERMON

TITRE :

Intérêt thérapeutique des psychédéliques classiques : DMT & Psilocybine

CONCLUSION :

La N,N-diméthyltryptamine et la psilocybine sont universelles. Elles sont tout simplement présentes dans la biochimie du vivant et nos écosystèmes planétaires. Elles ont cette capacité d'être à la frontière entre le corps et l'esprit, façonnées par le vivant, bouleversant le fonctionnement hiérarchique cérébral qui sous-tend l'esprit humain. À travers le temps, certains humains ont développé des savoir-faire autour de leurs usages. Les spécialistes rituel sont les garants des fonctions attribuées à la consommation de ces plantes et champignons qui modifient les perceptions et le cheminement de la pensée. Grâce à leurs connaissances, leur ouverture et l'étude des cultures orales dans lesquelles ces médecines sont consommées, il y a maintenant une littérature savante à propos de la richesse d'utilisations de l'ayahuasca et des psilocybes. Historiquement, c'est tout d'abord les guérisseurs qui ingèrent, et à travers leur état de conscience inédit et techniques associées, deviennent capables de diagnostiquer et soigner, proposant éventuellement leurs psychotropes à leurs patients. Maintenant définies telles des « révélateurs d'âme » ou d'esprit, selon la compatibilité des croyances de chacun, ces substances extraites d'organismes vivants, les psychédéliques classiques, sont bien plus que des médicaments qui corrigent une fonction. La médecine psychédélique essaie de les rendre conciliables avec son cadre théorique de perception du réel et de la maladie mentale. Une différence considérable est la remise en question de l'expérience propre du soignant vis-à-vis de ces substances. Un grand bouleversement est celui de l'accompagnement du patient durant la durée des effets pharmacologiques responsables de l'expérience. L'attirail médicamenteux aujourd'hui à disposition des psychiatres, largement controversé, est diamétralement opposé à ce que propose l'expérience psychédélique : les modifications perceptuelles sont pour les psychiatres des hallucinations pathologiques or justement, le cœur de la thérapie psychédélique est l'hallucination. Ce terme est toutefois maintenant obsolète, limité et méprisant pour la richesse d'explorations possibles grâce à l'expérience psychédélique. C'est peut-être justement ce terme « hallucinogène » qui garantissait jusqu'à présent le mépris de leurs effets de la part de la science et la médecine occidentales. Le monde médical s'apprête maintenant à considérer le contenu de l'expérience. La thérapie psychédélique est cette relation indissociable entre une substance, son cadre d'administration et son accompagnement humain. La médicalisation des psychédéliques en France, orientée jusqu'à présent vers un paradigme biochimique n'apporte qu'une solution partielle. Ce sera une grande richesse d'établir un dialogue entre les membres de la profession médicale, les universitaires, et les humains aux connaissances et savoir-faire empiriques reconnus, précieux grâce à leur si grande longueur d'avance à propos de ces substances qui soignent.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 6/11/24

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pour la Fédérat
et par l'inter
Le Doyen de la Facult
Pr. Michel SÈVE

Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Dr Basile PERES

Bibliographie

1. Henningfield JE, Coe MA, Griffiths RR, Belouin SJ, Berger A, Coker AR, et al. Psychedelic drug abuse potential assessment research for new drug applications and Controlled Substances Act scheduling. *Neuropharmacology*. 1 nov 2022;218:109220.
2. Lewis CR, McMurray M, Mennenga SE, Helms Tillery S. Editorial: What is up with psychedelics anyway? *Front Neurosci*. 13 mars 2023;17:1161868.
3. WHO. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2030 [Internet]. 2021 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031029>
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 10 nov 2018;392(10159):1789-858.
5. GBD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. févr 2022;9(2):137-50.
6. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 15 févr 2021;281:235-43.
7. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):3-7.
8. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *La Presse Médicale*. 1 avr 2019;48(4):365-75.
9. Léon C, du Roscoät E, Beck F. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021. *Santé Publique France* [Internet]. 2022 [cité 28 mars 2024]; Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/2/2023_2_1.html
10. Ramiz L, Contrand B, Rojas Castro MY, Dupuy M, Lu L, Sztal-Kutas C, et al. A longitudinal study of mental health before and during COVID-19 lockdown in the French population. *Global Health*. 22 mars 2021;17(1):29.
11. Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Santé Publique France* [Internet]. 2017 [cité 29 mars 2024]; Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html

12. Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord.* nov 2012;140(3):205-14.
13. Laidi C, Blampain-Segar L, Godin O, de Danne A, Leboyer M, Durand-Zaleski I. The cost of mental health: Where do we stand in France? *European Neuropsychopharmacology.* 1 avr 2023;69:87-95.
14. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry.* nov 1967;113(504):1237-64.
15. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry.* 20 juill 2022;1-14.
16. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *AJP.* 1 nov 2006;163(11):1905-17.
17. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 7 avr 2018;391(10128):1357-66.
18. Pigott HE, Kim T, Xu C, Kirsch I, Amsterdam J. What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol. *BMJ Open.* 1 juill 2023;13(7):e063095.
19. Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open.* 1 juin 2019;9(6):e024886.
20. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 27 janv 2016;352:i65.
21. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* oct 2010;71(10):1259-72.
22. Marazziti D, Mucci F, Tripodi B, Carbone MG, Muscarella A, Falaschi V, et al. Emotional Blunting, Cognitive Impairment, Bone Fractures, and Bleeding as Possible Side Effects of Long-Term Use of SSRIs. *Clin Neuropsychiatry.* avr 2019;16(2):75-85.
23. Ben-Sheetrit J, Hermon Y, Birkenfeld S, Gutman Y, Csoka AB, Toren P. Estimating the risk of irreversible post-SSRI sexual dysfunction (PSSD) due to serotonergic antidepressants. *Ann Gen Psychiatry.* 21 avr 2023;22:15.

24. Healy D, Bahrack A, Bak M, Barbato A, Calabrò RS, Chubak BM, et al. Diagnostic criteria for enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, finasteride and isotretinoin. *Int J Risk Saf Med*. 2022;33(1):65-76.
25. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2015;84(2):72-81.
26. Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 28 juill 2016;10:1401-7.
27. Ostrow L, Jessell L, Hurd M, Darrow SM, Cohen D. Discontinuing Psychiatric Medications: A Survey of Long-Term Users. *PS*. déc 2017;68(12):1232-8.
28. Dubus Z, Grandgeorge E, Verroust V. History of the administration of psychedelics in France. *Front Psychol [Internet]*. 1 sept 2023 [cité 7 mars 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2023.1131565/full>
29. Dubus Z. Le traitement médiatique du LSD en France en 1966 : de la panique morale à la fin des études cliniques. *cygnoir*. 2021;(9):36-62.
30. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*. 6 nov 2010;376(9752):1558-65.
31. Hendricks PS, Crawford MS, Cropsey KL, Copes H, Sweat NW, Walsh Z, et al. The relationships of classic psychedelic use with criminal behavior in the United States adult population. *J Psychopharmacol*. janv 2018;32(1):37-48.
32. Jones GM, Nock MK. Psilocybin use is associated with lowered odds of crime arrests in US adults: A replication and extension. *J Psychopharmacol*. janv 2022;36(1):66-73.
33. Jones G, Ricard JA, Lipson J, Nock MK. Associations between classic psychedelics and opioid use disorder in a nationally-representative U.S. adult sample. *Sci Rep*. 7 avr 2022;12(1):4099.
34. Johansen PØ, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *J Psychopharmacol*. mars 2015;29(3):270-9.
35. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol (Oxford)*. mars 2015;29(3):280-8.
36. Simonsson O, Sexton JD, Hendricks PS. Associations between lifetime classic psychedelic use and markers of physical health. *J Psychopharmacol*. 1 avr 2021;35(4):447-52.
37. Simonsson O, Osika W, Carhart-Harris R, Hendricks PS. Associations between lifetime classic psychedelic use and cardiometabolic diseases. *Sci Rep*. 13 juill 2021;11(1):14427.

38. Henríquez-Hernández LA, Rojas-Hernández J, Quintana-Hernández DJ, Borkel LF. Hofmann vs. Paracelsus: Do Psychedelics Defy the Basics of Toxicology?—A Systematic Review of the Main Ergolamines, Simple Tryptamines, and Phenylethylamines. *Toxics*. févr 2023;11(2):148.
39. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol*. mars 2022;36(3):258-72.
40. Simonsson O, Hendricks PS, Chambers R, Osika W, Goldberg SB. Prevalence and associations of challenging, difficult or distressing experiences using classic psychedelics. *J Affect Disord*. 1 avr 2023;326:105-10.
41. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2018;32(7):725-31.
42. Bouso JC, Sánchez-Avilés C. Traditional Healing Practices Involving Psychoactive Plants and the Global Mental Health Agenda. *Health Hum Rights*. juin 2020;22(1):145-50.
43. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther*. févr 2017;101(2):209-19.
44. Xie G, Keyhani NO, Bonner, Jensen RA. Ancient Origin of the Tryptophan Operon and the Dynamics of Evolutionary Change. *Microbiol Mol Biol Rev*. sept 2003;67(3):303-42.
45. Structure de la DMT [Internet]. 2008 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DMT.svg>
46. Structure du tryptophane [Internet]. 2007 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L-Tryptophan_-_L-Tryptophan.svg
47. Structure de la mélatonine [Internet]. 2011 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Melatonin-structure.png>
48. Structure de la sérotonine [Internet]. 2012 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonin-2D-skeletal.svg>
49. Erland LAE, Murch SJ, Reiter RJ, Saxena PK. A new balancing act: The many roles of melatonin and serotonin in plant growth and development. *Plant Signaling & Behavior*. 2 nov 2015;10(11):e1096469.
50. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci* [Internet]. 27 mars 2013 [cité 28 juin 2024];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2013.00036/full>
51. Bacqué-Cazenave J, Bharatiya R, Barrière G, Delbecque JP, Bouguiyou N, Di Giovanni G, et al. Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *Int J Mol Sci*. 28 févr 2020;21(5):1649.

52. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol* [Internet]. 17 avr 2019 [cité 28 juin 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00249/full>
53. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84.
54. Liscombe DK, Louie GV, Noel JP. Architectures, mechanisms and molecular evolution of natural product methyltransferases. *Nat Prod Rep*. 12 sept 2012;29(10):1238-50.
55. Marin P, Bécamel C, Chaumont-Dubel S, Vandermoere F, Bockaert J, Claeysen S. Chapter 5 - Classification and signaling characteristics of 5-HT receptors: toward the concept of 5-HT receptosomes. In: Müller CP, Cunningham KA, éditeurs. *Handbook of Behavioral Neuroscience* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 28 juin 2024]. p. 91-120. (Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin; vol. 31). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444641250000050>
56. Spreux-Varoquaux O. Sérotonine : aspects biologiques et cliniques [Internet]. Lavoisier; 2012. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=fZFsr8dySMgC>
57. Fillion G, Fillion MP, Jacob J, Rousselle JC. 5-HT and LSD high affinity binding sites to brain synaptosomal membranes [proceedings]. *Br J Pharmacol*. nov 1976;58(3):425P-426P.
58. Huang KW, Ochandarena NE, Philson AC, Hyun M, Birnbaum JE, Cicconet M, et al. Molecular and anatomical organization of the dorsal raphe nucleus. Kauer JA, Marder E, Harkany T, Quintana-Urzainqui I, éditeurs. *eLife*. 14 août 2019;8:e46464.
59. Hornung JP. CHAPTER 1.3 - The Neuroanatomy of the Serotonergic System. In: Müller CP, Jacobs BL, éditeurs. *Handbook of Behavioral Neuroscience* [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 25 nov 2022]. p. 51-64. (Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin; vol. 21). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569733910700710>
60. Charnay Y, Leger L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci*. déc 2010;12(4):471-87.
61. Scarr E, Gibbons A, Neo J, Udawela M, Dean B. Cholinergic connectivity: it's implications for psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [Internet]. 2013 [cité 25 nov 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2013.00055>
62. Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Front Neurosci* [Internet]. 6 août 2018 [cité 13 mai 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6088236/>

63. Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test Anal.* août 2012;4(7-8):617-35.
64. Barker SA, Borjigin J, Lomnicka I, Strassman R. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. *Biomed Chromatogr.* déc 2013;27(12):1690-700.
65. Dean JG, Liu T, Huff S, Sheler B, Barker SA, Strassman RJ, et al. Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. *Scientific Reports.* 27 juin 2019;9(1):9333.
66. Lashley A, Miller R, Provenzano S, Jarecki SA, Erba P, Salim V. Functional Diversification and Structural Origins of Plant Natural Product Methyltransferases. *Molecules.* 21 déc 2022;28(1):43.
67. Glasby JS. *Dictionary of Plants Containing Secondary Metabolites* [Internet]. CRC Press; 1991. Disponible sur: <http://books.google.com/books?id=te53VV5u8YMC&pg=RA1-PA2&ots=e5Swnj0FN9&dq=acacia alkaloids&sig=ph1WfGIPnw5YMc3SReh2P5li2ls>
68. Psychedelic plants. In: Wikidoc [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.wikidoc.org/index.php/Psychedelic_plants
69. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol.* avr 1984;10(2):195-223.
70. Ott J. Shamanic Snuffs or Entheogenic Errhines [Internet]. 2001 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vialibri.net/years/books/227837301/2001-jonathan-ott-shamanic-snuffs-or-entheogenic-errhines>
71. Pagán-Jiménez JR, Carlson LA. Recent Archaeobotanical Findings of the Hallucinogenic Snuff Cojoba (*Anadenanthera Peregrin* A (L.) Speg.) in Precolonial Puerto Rico. *Latin American Antiquity.* mars 2014;25(1):101-16.
72. Medeiros G. L'usage rituel de la Jurema chez les Amérindiens du Brésil colonial (xviiie-xviii siècles). In: Bertrand M, Planas N, éditeurs. *Les sociétés de frontière : De la Méditerranée à l'Atlantique (xvie-xviii siècle)* [Internet]. Madrid: Casa de Velázquez; 2011 [cité 5 avr 2024]. p. 59-68. (Collection de la Casa de Velázquez). Disponible sur: <https://books.openedition.org/cvz/1035>
73. Rivera-Arce E, Chávez-Soto MA, Herrera-Arellano A, Arzate S, Agüero J, Feria-Romero IA, et al. Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. *J Ethnopharmacol.* 12 févr 2007;109(3):523-8.
74. Rossi GN, Crevelin EJ, Silveira G de O, Queiroz MEC, Yonamine M, Hallak JEC, et al. Internet method for the extraction of N,N-dimethyltryptamine from *Mimosa hostilis* roots: Does it really extract dimethyltryptamine? *Journal of Psychedelic Studies.* 1 mars 2019;3(1):1-6.

75. Lin HY, Chang TC, Chang ST. A review of antioxidant and pharmacological properties of phenolic compounds in *Acacia confusa*. *J Tradit Complement Med*. 28 juin 2018;8(4):443-50.
76. Gaia G. *Changa's Alchemy - Narratives of Transformation in Psychedelic Experiences*. 2016 [cité 13 août 2021]; Disponible sur: https://www.academia.edu/26437524/Changas_Alchemy_Narratives_of_Transformation_in_Psychedelic_Experiences
77. Binder EM, Blodgett DJ, Currin JF, Caudell D, Cherney JH, LeRoith T. Phalaris arundinacea (reed canarygrass) grass staggers in beef cattle. *J Vet Diagn Invest*. sept 2010;22(5):802-5.
78. Servillo L, Giovane A, Balestrieri ML, Casale R, Cautela D, Castaldo D. Citrus Genus Plants Contain N-Methylated Tryptamine Derivatives and Their 5-Hydroxylated Forms. *J Agric Food Chem*. 29 mai 2013;61(21):5156-62.
79. France Culture. France Culture. 2023 [cité 12 avr 2024]. Exposition « Visions chamaniques » au musée du Quai Branly (Paris). Disponible sur: https://www.radiofrance.fr/franceculture/evenements/exposition-visions-chamaniques-au-musee-du-quai-branly-paris-1447586?fbclid=IwAR1UJrEtm5jn9BABDf0lICpxlBs7bCTj60wxWou_eUsRAphSbb6LhZB6Vc_aem_AagfEYVglzp-k7kKzjFp9SbYWpk63BQdtvyGJiKFAWEDjEfiakqT4X3GmiVxKLC_S-gqdBvs3uJ_uJcJ8PT75wKB
80. Deshayes P. De l'amer à la mère : quiproquos linguistiques autour de l'ayahuasca. *Psychotropes*. 2004;10(3-4):15-29.
81. Structure Harmaline [Internet]. 2007 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Harmaline_structure.svg?lang=fr
82. Structure Harmine [Internet]. 2007 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Harmine_structure.svg?lang=fr
83. Structure Tetrahydroharmine [Internet]. 2013 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:\(R\)-Tetrahydroharmine_Structural_Formula_V.1.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:(R)-Tetrahydroharmine_Structural_Formula_V.1.svg)
84. Szára S. The Social Chemistry of Discovery: The DMT Story. *Social Pharmacology*. 3(3) 237-248. 1989;
85. Corcos S. De la médecine traditionnelle amazonienne à la pharmacologie contemporaine : l'ayahuasca et le traitement des addictions au centre Takiwasi, un exemple d'enrichissement interculturel et intergénérationnel [Thèse pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie]. 2012.
86. Abbassi R, Johns TG, Kassiou M, Munoz L. DYRK1A in neurodegeneration and cancer: Molecular basis and clinical implications. *Pharmacol Ther*. juill 2015;151:87-98.

87. Morales-García JA, de la Fuente Revenga M, Alonso-Gil S, Rodríguez-Franco MI, Feilding A, Perez-Castillo A, et al. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Sci Rep*. 13 juill 2017;7(1):5309.
88. Santos BWL, Moreira DC, Borges TK dos S, Caldas ED. Components of *Banisteriopsis caapi*, a Plant Used in the Preparation of the Psychoactive Ayahuasca, Induce Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *Molecules*. 13 avr 2022;27(8):2500.
89. Rossi GN, Guerra LTL, Baker GB, Dursun SM, Saiz JCB, Hallak JEC, et al. Molecular Pathways of the Therapeutic Effects of Ayahuasca, a Botanical Psychedelic and Potential Rapid-Acting Antidepressant. *Biomolecules*. 2 nov 2022;12(11):1618.
90. Miranda MLD, Jesus LS. CHEMISTRY OF AYAHUASCA: A DIDACTIC APPROACH TO TEACH FUNCTIONAL GROUPS. In Editora Científica Digital; 2023 [cité 29 nov 2024]. p. 498-509. Disponible sur: <http://www.editoracientifica.com.br/artigos/chemistry-of-ayahuasca-a-didactic-approach-to-teach-functional-groups>
91. www.saschagradow.com SG. English: Peruvian Ayahuasca Deutsch: Das Schamanenmittel Ayahuasca, hier in Peru. Español: Ayahuasca del Perú. Français : Ayahuasca, Amazonie, Pérou. [Internet]. 2009 [cité 29 nov 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peruvian_Ayahuasca,_Photo_by_Sascha_Gradow.jpg
92. Rätsch C. *The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications*. Simon and Schuster; 2005. 3799 p.
93. Bois-Mariage F. Ayahuasca : une synthèse interdisciplinaire. *Psychotropes*. 2002;Vol. 8(1):79-113.
94. Souza RCZ, Zandonadi FS, Freitas DP, Tófoli LFF, Sussulini A. Validation of an analytical method for the determination of the main ayahuasca active compounds and application to real ayahuasca samples from Brazil. *Journal of Chromatography B*. 15 août 2019;1124:197-203.
95. Callaway JC. Various Alkaloid Profiles in Decoctions of *Banisteriopsis Caapi*. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 juin 2005;37(2):151-5.
96. Pires APS, De Oliveira CDR, Moura S, Dörr FA, Silva WAE, Yonamine M. Gas chromatographic analysis of dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in ayahuasca, an amazonian psychoactive plant beverage. *Phytochemical Analysis*. 2009;20(2):149-53.
97. Gambelunghe C, Aroni K, Rossi R, Moretti L, Bacci M. Identification of N,N-dimethyltryptamine and β -carbolines in psychotropic ayahuasca beverage. *Biomedical Chromatography*. 2008;22(10):1056-9.

98. McIlhenny EH, Riba J, Barbanoj MJ, Strassman R, Barker SA. Methodology for determining major constituents of ayahuasca and their metabolites in blood. *Biomed Chromatogr.* mars 2012;26(3):301-13.
99. Gaujac A, Dempster N, Navickiene S, Brandt SD, de Andrade JB. Determination of N,N-dimethyltryptamine in beverages consumed in religious practices by headspace solid-phase microextraction followed by gas chromatography ion trap mass spectrometry. *Talanta.* 15 mars 2013;106:394-8.
100. Lanaro R, Calemi DB de A, Togni LR, Costa JL, Yonamine M, Cazenave S de OS, et al. Ritualistic Use of Ayahuasca versus Street Use of Similar Substances Seized by the Police: A Key Factor Involved in the Potential for Intoxications and Overdose? *J Psychoactive Drugs.* juin 2015;47(2):132-9.
101. Ott J, Hofmann A. *Pharmacothéon: Entheogenic Drugs, Their Plant Sources and History.* 2nd Edition. Natural Products Co.; 1993.
102. Schultes RE, Hofmann A. *Chasse-aux-livres.* 1993 [cité 31 oct 2022]. LES PLANTES DES DIEUX. Les plantes hallucinogènes botanique et ethnologie, Albert Hofmann. Disponible sur: <https://www.chasse-aux-livres.fr/prix/2950726429/les-plantes-des-dieux-les-plantes-hallucinogenes-botanique-et-ethnologie-albert>
103. Soubrouillard A. Le chamanisme et les plantes hallucinogènes. 24 avr 2017;272.
104. *Banisteriopsis caapi* [Internet]. 2004 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://www.erowid.org/plants/show_image.php?i=banisteriopsis/banisteriopsis_caapi_18.jpg
105. *Banisteriopsis caapi*, section transversale de bois d'ayahuasca sur la pierre de mousse dans la nature [Internet]. 2019 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/banisteriopsis-caapi-section-transversale-de-bois-d-ayahuasca-sur-la-pierre-de-mousse-dans-la-nature-image385434337.html>
106. *Psychotria viridis* [Internet]. 2020 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/photos/69491529>
107. Luna LE. *Vegetalismo: Shamanism Among the Mestizo Population of the Peruvian Amazon.* Almqvist & Wiksell International; 1986. 212 p.
108. Tukano D. A Medicine Heritage of 160 Indigenous Peoples: The Origins of Ayahuasca Before Globalization [Internet]. Chacruna. 2022 [cité 16 juin 2023]. Disponible sur: <https://chacruna.net/indigenous-peoples-medicine-heritage-ayahuasca-globalization/>
109. De Ríos MD. *Banisteriopsis* in Witchcraft and Healing Activities in Iquitos, Peru. *Economic Botany.* 1970;24(3):296-300.
110. Labate BC, Feeney K. Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and internationally: implications and challenges. *Int J Drug Policy.* mars 2012;23(2):154-61.

111. Dupuis D. L'ayahuasca et son ombre. L'apprentissage de la possession dans un centre chamanique d'Amazonie péruvienne. *Journal de la société des américanistes*. 2018;(104-2):33-63.
112. Politi M, Tresca G, Menghini L, Ferrante C. Beyond the Psychoactive Effects of Ayahuasca: Cultural and Pharmacological Relevance of Its Emetic and Purging Properties. *Planta Med*. nov 2022;88(14):1275-86.
113. Fotiou E. From medicine men to day trippers: Shamanic tourism in Iquitos, Peru. 2010.
114. Samorini G. The oldest archeological data evidencing the relationship of Homo sapiens with psychoactive plants: A worldwide overview. *Journal of Psychedelic Studies*. 1 juin 2019;3(2):63-80.
115. Brabec de Mori B. Tracing Hallucinations – Contributing to a Critical Ethnohistory of Ayahuasca Usage in the Peruvian Amazon. In 2011.
116. Miller MJ, Albarracin-Jordan J, Moore C, Capriles JM. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 juin 2019;116(23):11207-12.
117. Stafford PG, Bigwood J. *Psychedelics encyclopedia*. 3rd expanded ed. Berkeley, CA: Ronin Pub; 1992. 91 p.
118. Collectif. *Visions chamaniques. Arts de l'ayahuasca en Amazonie péruvienne*. Illustrated édition. Paris: RMN; 2023. 224 p.
119. Manske RHF. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. *Can J Res*. nov 1931;5(5):592-600.
120. Delay J, Deniker P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *J Clin Exp Psychopathol*. juin 1955;16(2):104-12.
121. Stoll A, Hofmann A. Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. (6. Mitteilung über Mutterkornalkaloide). *Helvetica Chimica Acta*. 1943;26(3):944-65.
122. Hoffer A, Osmond H, Smythies J. Schizophrenia; a new approach. II. Result of a year's research. *J Ment Sci*. janv 1954;100(418):29-45.
123. Fish MS, Johnson NM, Horning EC. Piptadenia Alkaloids. Indole Bases of *P. peregrina* (L.) Benth. and Related Species. *J Am Chem Soc*. 1 nov 1955;77(22):5892-5.
124. Speeter ME, Anthony WC. THE ACTION OF OXALYL CHLORIDE ON INDOLES: A NEW APPROACH TO TRYPTAMINES. *J Am Chem Soc*. 1 déc 1954;76(23):6208-10.
125. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(4):295-314.
126. Szára S. The hallucinogenic drugs--curse or blessing? *Am J Psychiatry*. juin 1967;123(12):1513-8.

127. Szára S. DMT at fifty. *Neuropsychopharmacol Hung.* déc 2007;9(4):201-5.
128. Leptourgos P, Fortier-Davy M, Carhart-Harris R, Corlett PR, Dupuis D, Halberstadt AL, et al. Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison. *Schizophrenia Bulletin.* 1 nov 2020;46(6):1396-408.
129. Strassman RJ, Qualls CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1994;51(2):85-97.
130. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1994;51(2):98-108.
131. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry.* 1 mai 1996;39(9):784-95.
132. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* avr 2016;68(2):264-355.
133. Serving Ayahuasca [Internet]. 2015 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/ayahuascafoundation/50065953003/>
134. R. E. Schultes recevant le cohoba [Internet]. 1952 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.bostonglobe.com/2024/02/21/magazine/a-harvard-botanist-saw-the-promise-of-psychedelic-medicine/>
135. Inflorescences Mimosa hostilis [Internet]. 2020 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://pixabay.com/es/photos/mimosa-flor-las-abejas-de-mimosa-5292406/>
136. Strassman RJ. Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Behav Brain Res.* 1996;73(1-2):121-4.
137. Timmermann C, Roseman L, Schartner M, Milliere R, Williams LTJ, Erritzoe D, et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Scientific Reports.* 19 nov 2019;9(1):16324.
138. Timmermann C, Roseman L, Haridas S, Rosas FE, Luan L, Kettner H, et al. Human brain effects of DMT assessed via EEG-fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 28 mars 2023;120(13):e2218949120.
139. Eckernäs E, Timmermann C, Carhart-Harris R, Röshammar D, Ashton M. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the psychedelic experience induced by N,N-dimethyltryptamine – Implications for dose considerations. *Clinical and Translational Science.* 2022;15(12):2928-37.
140. Gallimore AR, Strassman RJ. A Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. *Front Pharmacol.* 2016;7:211.

141. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-Dimethyltryptamine. *Brain Res Bull.* sept 2016;126(Pt 1):74-88.
142. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology.* juin 1999;65(3):243-56.
143. Good M, Joel Z, Benway T, Routledge C, Timmermann C, Erritzoe D, et al. Pharmacokinetics of N,N-dimethyltryptamine in Humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2023;48(3):311-27.
144. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, Barbanoj MJ. Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 juill 2003;306(1):73-83.
145. Sauer M, Robert S, Kleine-Vehn J. Auxin: simply complicated. *J Exp Bot.* juin 2013;64(9):2565-77.
146. Riba J, McIlhenny EH, Bouso JC, Barker SA. Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. *Drug Test Anal.* mai 2015;7(5):401-6.
147. Structure auxine [Internet]. 2006 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:IAAll.png>
148. Structure Monoamine oxydase [Internet]. 2016 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1gos.jpg>
149. Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho  . Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals.* nov 2020;13(11):334.
150. Riba J, McIlhenny EH, Valle M, Bouso JC, Barker SA. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal.* ao t 2012;4(7-8):610-6.
151. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas AI, Hufeisen SJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature.* nov 2009;462(7270):175-81.
152. Goadsby PJ. Serotonin receptor ligands: treatments of acute migraine and cluster headache. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;(177):129-43.
153. Schindler EAD. Psychedelics in the Treatment of Headache and Chronic Pain Disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;56:261-85.
154. Smith RL, Canton H, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Agonist Properties of N,N-Dimethyltryptamine at Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1 nov 1998;61(3):323-30.

155. Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM, et al. A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. *J Neurosci*. 4 janv 2017;37(1):120-8.
156. Doss MK, Madden MB, Gaddis A, Nebel MB, Griffiths RR, Mathur BN, et al. Models of psychedelic drug action: modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain*. 1 févr 2022;145(2):441-56.
157. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2017;31(9):1091-120.
158. Kometer M, Schmidt A, Jäncke L, Vollenweider FX. Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on α Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations. *J Neurosci*. 19 juin 2013;33(25):10544-51.
159. Pottie E, Stove CP. In vitro assays for the functional characterization of (psychedelic) substances at the serotonin receptor 5-HT_{2A}R. *Journal of Neurochemistry*. 2022;162(1):39-59.
160. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:45-73.
161. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 Receptor Chaperones at the ER- Mitochondrion Interface Regulate Ca²⁺ Signaling and Cell Survival. *Cell*. 2 nov 2007;131(3):596-610.
162. Jia J, Cheng J, Wang C, Zhen X. Sigma-1 Receptor-Modulated Neuroinflammation in Neurological Diseases. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2020];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00314/full>
163. Christ MG, Clement AM, Behl C. The Sigma-1 Receptor at the Crossroad of Proteostasis, Neurodegeneration, and Autophagy. *Trends in Neurosciences*. 1 févr 2020;43(2):79-81.
164. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The Hallucinogen N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Is an Endogenous Sigma-1 Receptor Regulator. *Science*. 13 févr 2009;323(5916):934-7.
165. Su TP, Hayashi T, Vaupel DB. When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. *Sci Signal*. 10 mars 2009;2(61):pe12.
166. Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The Case for TAAR1 as a Modulator of Central Nervous System Function. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2018 [cité 19 sept 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00987>
167. Alnefeesi Y, Tamura JK, Lui LMW, Jawad MY, Ceban F, Ling S, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): Potential application in mood disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 déc 2021;131:192-210.

168. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol.* déc 2001;60(6):1181-8.
169. Adl SM, Bass D, Lane CE, Lukeš J, Schoch CL, Smirnov A, et al. Revisions to the Classification, Nomenclature, and Diversity of Eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology.* 2019;66(1):4-119.
170. Kirk P, Cannon D, Minter D, Stalpers J. Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi [Internet]. 2008 [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://cabidigitallibrary.org/doi/book/10.1079/9780851998268.0000>
171. Zhao RL, Li GJ, Sánchez-Ramírez S, Stata M, Yang ZL, Wu G, et al. A six-gene phylogenetic overview of Basidiomycota and allied phyla with estimated divergence times of higher taxa and a phyloproteomics perspective. *Fungal Diversity.* 1 mai 2017;84(1):43-74.
172. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycological Research.* 1 mai 2007;111(5):509-47.
173. Guzman G. A Worldwide geographical distribution of the Neurotropic Fungi, an analysis and discussion [Internet]. 2020 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/237398624_A_Worldwide_geographical_distribution_of_the_Neurotropic_Fungi_an_analysis_and_discussion
174. Stamets P. Psilocybin mushrooms of the world: an identification guide. Berkeley, Calif: Ten Speed Press; 1996. 245 p.
175. Van Court RC, Wiseman MS, Meyer KW, Ballhorn DJ, Amses KR, Slot JC, et al. Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: Suggestions for research and technological development. *Fungal Biol.* avr 2022;126(4):308-19.
176. Heim R. Nouvelles investigations sur les champignons hallucinogènes. *Archives du Muséum national d'Histoire naturelle, 7ème série.* 1967;9(1):1-218.
177. Hofmann A, Heim R, Tschertter H. Présence de la psilocybine dans une espèce européenne d'Agaric, le *Psilocybe semilanceata* Fr. Paris, France: Gauthier-Villars; 1963. 3 p.
178. Heim R. Les champignons hallucinogènes du Mexique - Etudes ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. *Archives du Muséum national d'Histoire naturelle, 7ème série.* 1958;6(1):1-445.
179. Rockefeller A. Photographie *Psilocybe cubensis* [Internet]. 2019 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cubensis_Xalapa.jpg

180. Kit de Culture Fresh Mushrooms « McKennaii » [Internet]. 2020 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/3721-fresh-mushrooms-mckennaii.html>
181. Mercier N, Le Quellec JL, Hachid M, Agsous S, Grenet M. OSL dating of quaternary deposits associated with the parietal art of the Tassili-n-Ajjer plateau (Central Sahara). *Quaternary Geochronology*. 1 juill 2012;10:367-73.
182. Mouchet A, Fouilleux B. Fouilleux 2010 Un trait culturel du style des «Têtes Rondes» de la Tas-min. *Les Cahiers de l'AARS N°14* [Internet]. 2010 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: https://www.academia.edu/39884414/Fouilleux_2010_Un_trait_culturel_du_style_des_Te_tes_Rondes_de_la_Tas-min
183. Samorini G. The oldest representations of Hallucinogenic Mushrooms in the World (Sahara Desert, 9000-7000 BP). *Integration. Zeitschrift für Geistbewegende Pflanzen und Kultur* 2 (3): 69-78 [Internet]. 1992 [cité 22 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.artepreistorica.com/2009/12/the-oldest-representations-of-hallucinogenic-mushrooms-in-the-world-sahara-desert-9000-%e2%80%937000-b-p/>
184. McKenna T. *Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge A Radical History of Plants, Drugs, and Human Evolution*. Reprint édition. Bantam; 1993. 336 p.
185. De Sahagún B. Le codex de Florence, encyclopédie d'un monde en voie de disparition [Internet]. *Le Dicopathe*. 1570 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.dicopathe.com/le-codex-de-florence-encyclopedie-dun-monde-en-voie-de-disparition/>
186. De Sahagún B. *General History of the Things of New Spain by Fray Bernardino de Sahagún: The Florentine Codex*. [Internet]. 1577 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.loc.gov/item/2021667837/>
187. Wasson RG. NOTES ON THE PRESENT STATUS OF OLOLIUHQUI AND THE OTHER HALLUCINOGENS OF MEXICO. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*. 1963;20(6):161-93.
188. Johnson JB. *The elements of mazatec witchcraft*: Jean Bassett Johnson. Göteborg; 1939.
189. Wasson VP. *Mushrooms, Russia, and history*,. Pantheon Books; 1957. 432 p.
190. Verroust V. De la découverte des champignons à psilocybine à la renaissance psychédélique. *Ethnopharmacologia* [Internet]. 2019 [cité 13 oct 2020]; Disponible sur: https://www.academia.edu/40306188/De_la_d%C3%A9couverte_des_champignons_%C3%A0_psilocybine_%C3%A0_la_renaissance_psych%C3%A9d%C3%A9lique
191. Wasson VP. I Ate the Sacred Mushrooms. *This Week* [Internet]. 19 mai 1957 [cité 1 nov 2022]; Disponible sur: <https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/17683>

192. Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. [Psilocybin, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim]. *Experientia*. 15 mars 1958;14(3):107-9.
193. Nai C, Meyer V. The beauty and the morbid: fungi as source of inspiration in contemporary art. *Fungal Biol Biotechnol*. déc 2016;3(1):1-5.
194. de Borhegyi SF. Miniature Mushroom Stones from Guatemala. *American Antiquity*. 1961;26(4):498-504.
195. Beug MW, Bigwood J. Psilocybin and psilocin levels in twenty species from seven genera of wild mushrooms in the Pacific Northwest, U.S.A. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 mai 1982;5(3):271-85.
196. Structure psilocine [Internet]. 2024 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Psilocine_skeletal_formula.svg?lang=fr
197. Structure psilocybine [Internet]. 2009 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Psilocybin,_Kekul%C3%A9,_skeletal_formula_of_canonical_psilocybin.svg?lang=fr
198. Lenz C, Wick J, Hoffmeister D. Identification of ω -N-Methyl-4-hydroxytryptamine (Norpsilocin) as a *Psilocybe* Natural Product. *J Nat Prod*. 27 oct 2017;80(10):2835-8.
199. Leung AY, Paul AG. Baeocystin and Norbaeocystin: New Analogs of Psilocybin from *Psilocybe baeocystis*. *JPharmSci*. 1 oct 1968;57(10):1667-71.
200. Jensen N, Gartz J, Laatsch H. Aeruginascin, a Trimethylammonium Analogue of Psilocybin from the Hallucinogenic Mushroom *Inocybe aeruginascens*. *Planta Med*. avr 2006;72(07):665-6.
201. Structure aeruginascin [Internet]. 2008 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aeruginascin.svg>
202. Structure bécocystine [Internet]. 2024 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Baeocystin&oldid=1256509761>
203. Structure norpsilocine [Internet]. 2021 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Norpsilocin.svg>
204. Structure norbécocystine [Internet]. 2004 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Norbaeocystin.png>
205. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. août 2011;163(7):1344-64.
206. Shahar O, Botvinnik A, Shwartz A, Lerer E, Golding P, Buko A, et al. Effect of chemically synthesized psilocybin and psychedelic mushroom extract on molecular and metabolic profiles in mouse brain. *Mol Psychiatry*. 20 févr 2024;1-15.

207. Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. ACS Chem Neurosci. 17 oct 2018;9(10):2438-47.
208. O'Neil M. The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals - Thirteenth Edition. 13e édition. Whitehouse Station, N.J: Merck & Co Inc; 2004. 1741 p.
209. Anastos N, Barnett NW, Pfeffer FM, Lewis SW. Investigation into the temporal stability of aqueous standard solutions of psilocin and psilocybin using high performance liquid chromatography. Sci Justice. juin 2006;46(2):91-6.
210. Gotvaldová K, Hájková K, Borovička J, Jurok R, Cihlářová P, Kuchař M. Stability of psilocybin and its four analogs in the biomass of the psychotropic mushroom *Psilocybe cubensis*. Drug Testing and Analysis [Internet]. 2021 [cité 3 nov 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.2950>
211. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. European Neuropsychopharmacology. 1 mars 2014;24(3):342-56.
212. Fricke J, Blei F, Hoffmeister D. Enzymatic Synthesis of Psilocybin. Angewandte Chemie International Edition. 2017;56(40):12352-5.
213. Gartz J. Biotransformation of tryptamine derivatives in mycelial cultures of *Psilocybe*. J Basic Microbiol. 1989;29(6):347-52.
214. Adams AM, Kaplan NA, Wei Z, Brinton JD, Monnier CS, Enacopol AL, et al. In vivo production of psilocybin in *E. coli*. Metab Eng. 2019;56:111-9.
215. Fricke J, Kargbo R, Regestein L, Lenz C, Peschel G, Rosenbaum MA, et al. Scalable Hybrid Synthetic/Biocatalytic Route to Psilocybin. Chemistry – A European Journal. 2 juill 2020;26(37):8281-5.
216. Nichols DE, Frescas S. Improvements to the Synthesis of Psilocybin and a Facile Method for Preparing the O-Acetyl Prodrug of Psilocin. 1998.
217. Shirota O, Hakamata W, Goda Y. Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of “Magic Mushroom”. J Nat Prod. 1 juin 2003;66(6):885-7.
218. Sherwood AM, Halberstadt AL, Klein AK, McCorvy JD, Kaylo KW, Kargbo RB, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Tryptamines Found in Hallucinogenic Mushrooms: Norbaeocystin, Baeocystin, Norpsilocin, and Aeruginascin. J Nat Prod. 28 févr 2020;83(2):461-7.
219. Kargbo RB, Sherwood A, Walker A, Cozzi NV, Dagger RE, Sable J, et al. Direct Phosphorylation of Psilocin Enables Optimized cGMP Kilogram-Scale Manufacture of Psilocybin. ACS Omega. 14 juill 2020;5(27):16959-66.
220. Nichols DE. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. The Journal of Antibiotics. 12 mai 2020;1-8.

221. Sherwood AM, Meisenheimer P, Tarpley G, Kargbo RB. An Improved, Practical, and Scalable Five-Step Synthesis of Psilocybin. *Synthesis*. mars 2020;52(5):688-94.
222. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv*. juin 1997;72(3):175-84.
223. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Vollenweider FX. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J Pharm Biomed Anal*. 5 sept 2002;30(2):331-9.
224. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(12):1543-54.
225. Sticht G, Käferstein H. Detection of psilocin in body fluids. *Forensic Sci Int*. 11 sept 2000;113(1-3):403-7.
226. Lenz C, Dörner S, Trottmann F, Hertweck C, Sherwood A, Hoffmeister D. Assessment of Bioactivity-Modulating Pseudo-Ring Formation in Psilocin and Related Tryptamines. *ChemBioChem*. 2022;23(13):e202200183.
227. Manevski N, Kurkela M, Höglund C, Mauriala T, Court MH, Yli-Kauhialuoma J, et al. Glucuronidation of Psilocin and 4-Hydroxyindole by the Human UDP-Glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. mars 2010;38(3):386-95.
228. Grieshaber AF, Moore KA, Levine B. The detection of psilocin in human urine. *J Forensic Sci*. mai 2001;46(3):627-30.
229. Meyer MR, Maurer HH. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. *Pharmacogenomics*. 1 févr 2011;12(2):215-33.
230. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*. 2 janv 2017;49(1):84-91.
231. Courtecuisse R, Deveaux M. Champignons hallucinogènes d'Europe et des Amériques : mise au point mycologique et toxicologique. *Ann Toxicol Anal*. 2004;16(1):36-64.
232. Roth BL, Lopez E, Patel S, Kroeze WK. The Multiplicity of Serotonin Receptors: Uselessly Diverse Molecules or an Embarrassment of Riches? *Neuroscientist*. 1 août 2000;6(4):252-62.
233. Aghajanian GJ, Haigler HJ. Hallucinogenic indoleamines: Preferential action upon presynaptic serotonin receptors. *Psychopharmacology Communications*. 1975;1(6):619-29.
234. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*. sept 2011;61(3):364-81.

235. Glennon RA, Young R, Rosecrans JA. Antagonism of the effects of the hallucinogen DOM and the purported 5-HT agonist quipazine by 5-HT₂ antagonists. *Eur J Pharmacol.* 22 juill 1983;91(2-3):189-96.
236. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport.* 1 déc 1998;9(17):3897-902.
237. Janowsky A, Eshleman AJ, Johnson RA, Wolfrum KM, Hinrichs DJ, Yang J, et al. Mefloquine and psychotomimetics share neurotransmitter receptor and transporter interactions in vitro. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2014;231(14):2771-83.
238. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):245-56.
239. Preller KH, Schilbach L, Pokorny T, Flemming J, Seifritz E, Vollenweider FX. Role of the 5-HT_{2A} Receptor in Self- and Other-Initiated Social Interaction in Lysergic Acid Diethylamide-Induced States: A Pharmacological fMRI Study. *J Neurosci.* 4 avr 2018;38(14):3603-11.
240. 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. *Neuropsychopharmacology.* juin 2019;44(7):1328-34.
241. Becker AM, Klaiber A, Holze F, Istampoulouglou I, Duthaler U, Varghese N, et al. Ketanserin reverses the acute response to LSD in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 7 nov 2022;pyac075.
242. Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron.* 18 août 2021;109(16):2535-2544.e4.
243. Dos Santos RG, Hallak JEC. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1 janv 2020;108:423-34.
244. Dos Santos RG, Hallak JE, Baker G, Dursun S. Hallucinogenic/psychedelic 5HT_{2A} receptor agonists as rapid antidepressant therapeutics: Evidence and mechanisms of action. *J Psychopharmacol.* 1 avr 2021;35(4):453-8.
245. Shanon B. *The Antipodes of the Mind: Charting the Phenomenology of the Ayahuasca Experience.* Oxford University Press; 2002. 494 p.
246. Ondas de la Ayahuasca by Pablo Amaringo [Internet]. [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://pablo-amaringo.pixels.com/featured/ondas-de-la-ayahuasca-pablo-amaringo.html>

247. Szára S. The Comparison of the Psychotic Effect of Tryptamine Derivatives with the Effects of Mescaline and LSD-25 in Self-Experiments. Garattini S et al (eds); *Psychotropic Drugs* 1957 460-467 [Internet]. 1957 [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: <https://bibliography.maps.org/citation/525>
248. Michael P, Luke D, Robinson O. An Encounter With the Other: A Thematic and Content Analysis of DMT Experiences From a Naturalistic Field Study. *Front Psychol* [Internet]. 16 déc 2021 [cité 18 mars 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.720717/full>
249. Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, et al. DMT Models the Near-Death Experience. *Front Psychol* [Internet]. 2018 [cité 10 févr 2021];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2018.01424/full>
250. Strassman R. *DMT: The Spirit Molecule: A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Mystical Experiences*. Park Street Press; 2000. 382 p.
251. Cott C, Rock AJ. Phenomenology of N,N-Dimethyltryptamine Use: A Thematic Analysis. 2008 [cité 19 sept 2022]; Disponible sur: <https://rune.une.edu.au/web/handle/1959.11/52419>
252. Lawrence DW, Carhart-Harris R, Griffiths R, Timmermann C. Phenomenology and content of the inhaled N, N-dimethyltryptamine (N, N-DMT) experience. *Sci Rep*. 24 mai 2022;12(1):8562.
253. 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*. 1 mai 2021;78(5):481-9.
254. Griffiths RR, Hurwitz ES, Davis AK, Johnson MW, Jesse R. Survey of subjective « God encounter experiences »: Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PLoS One*. 23 avr 2019;14(4):e0214377.
255. Michael P, Luke D, Robinson O. An encounter with the self: A thematic and content analysis of the DMT experience from a naturalistic field study. *Front Psychol*. 27 mars 2023;14:1083356.
256. Perkins D, Pagni BA, Sarris J, Barbosa PCR, Chenhall R. Changes in mental health, wellbeing and personality following ayahuasca consumption: Results of a naturalistic longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2022;13:884703.
257. Brecksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS Drugs* [Internet]. 17 août 2020 [cité 24 août 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>

258. 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. *Neuropsychopharmacology*. 23 mai 2020;1-11.
259. Kałużna A, Schlosser M, Craste EG, Stroud J, Cooke J. Being no one, being One: The role of ego-dissolution and connectedness in the therapeutic effects of psychedelic experience. *Journal of Psychedelic Studies*. 16 sept 2022;6(2):111-36.
260. Ko K, Knight G, Rucker JJ, Cleare AJ. Psychedelics, Mystical Experience, and Therapeutic Efficacy: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2022 [cité 4 mars 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.917199>
261. James W. *The Varieties Of Religious Experience: A Study In Human Nature*. CreateSpace Independent Publishing Platform; 1902. 284 p.
262. Russell B. *Mysticism and Logic*. 2nd edition. Totowa, N.J: Rowman & Littlefield Publishers; 1917. 168 p.
263. Stace WT. *Mysticism and Philosophy*. 1960.
264. Pahnke W. *Drugs and mysticism: an analysis of the relationship between psychedelic drugs and the mystical consciousness*. Harvard; 1963.
265. Doblin R. Pahnke's Good Friday experiment: a long-term followup and methodological critique. *Journal of Transpersonal Psychology*. 1 janv 1991;23.
266. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. août 2006;187(3):268-83; discussion 284-292.
267. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol*. 1 août 2008;22(6):621-32.
268. Carrigan K, François M, Dubus Z, Fauvel B. L'anxiété et la dépression liées à la fin de vie soulagées par psychothérapie assistée de psychédéliques. *Éducation, Santé, Sociétés*. sept 2022;(Volume 8, Numéro 2):151-70.
269. Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J Psychopharmacol*. 1 nov 2015;29(11):1182-90.
270. Mosurinjoh S, Roseman L, Girn M. Psychedelic-induced mystical experiences: An interdisciplinary discussion and critique. *Front Psychiatry*. 5 avr 2023;14:1077311.
271. 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. *J Psychoactive Drugs*. 6 avr 2022;1-10.

272. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2011;218(4):649-65.
273. 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*. déc 2016;30(12):1181-97.
274. 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*. déc 2016;30(12):1165-80.
275. Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014;7(3):157-64.
276. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol (Oxford)*. mars 2015;29(3):289-99.
277. McCulloch DEW, Grzywacz MZ, Madsen MK, Jensen PS, Ozenne B, Armand S, et al. Psilocybin-Induced Mystical-Type Experiences are Related to Persisting Positive Effects: A Quantitative and Qualitative Report. *Frontiers in Pharmacology [Internet]*. 2022 [cité 4 mars 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.841648>
278. Sanders JW, Zijlmans J. Moving Past Mysticism in Psychedelic Science. *ACS Pharmacol Transl Sci [Internet]*. 4 mai 2021 [cité 6 mai 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00097>
279. Olson DE. The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci [Internet]*. 10 déc 2020 [cité 6 janv 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00192>
280. Jylkkä J. Reconciling Mystical Experiences with Naturalistic Psychedelic Science: Reply to Sanders and Zijlmans. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 13 août 2021;4(4):1468-70.
281. Taves A, Ihm E, Wolf M, Barlev M, Kinsella M, Vyas M. The Inventory of Nonordinary Experiences (INOE): Evidence of validity in the United States and India. *PLoS One*. 2023;18(7):e0287780.
282. Brecksema JJ, van Elk M. Working with Weirdness: A Response to “Moving Past Mysticism in Psychedelic Science”. *ACS Pharmacol Transl Sci [Internet]*. 16 juill 2021 [cité 2 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00149>
283. Aday JS, Mitzkovitz CM, Bloesch EK, Davoli CC, Davis AK. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2020;113:179-89.

284. Kangaslampi S. Association between mystical-type experiences under psychedelics and improvements in well-being or mental health – A comprehensive review of the evidence. *Journal of Psychedelic Studies* [Internet]. 3 mars 2023 [cité 6 mars 2023];1(aop). Disponible sur: <https://akjournals.com/view/journals/2054/aop/article-10.1556-2054.2023.00243/article-10.1556-2054.2023.00243.xml>
285. Davis AK, Barrett FS, So S, Gukasyan N, Swift TC, Griffiths RR. Development of the Psychological Insight Questionnaire among a sample of people who have consumed psilocybin or LSD. *J Psychopharmacol.* avr 2021;35(4):437-46.
286. Peill JM, Trinci KE, Kettner H, Mertens LJ, Roseman L, Timmermann C, et al. Validation of the Psychological Insight Scale: A new scale to assess psychological insight following a psychedelic experience. *J Psychopharmacol.* janv 2022;36(1):31-45.
287. Roseman L, Haijen E, Idialu-Ikato K, Kaelen M, Watts R, Carhart-Harris R. Emotional breakthrough and psychedelics: Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *J Psychopharmacol.* 1 sept 2019;33(9):1076-87.
288. Dupuis D. Le rite hallucinogène comme technique du Soi. Une approche anthropologique de l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le traitement des addictions. *Psychotropes, Revue internationale des toxicomanies et des addictions* [Internet]. 2020 [cité 13 oct 2020]; Disponible sur: https://www.academia.edu/44135012/Le_rite_hallucinog%C3%A8ne_comme_technique_du_Soi_Une_approche_anthropologique_de_lefficacit%C3%A9_th%C3%A9rapeutique_des_psych%C3%A9d%C3%A9liques_dans_le_traitement_des_addictions_2020_
289. Usó-Doménech JL, Nescolarde-Selva J. What are Belief Systems? *Found Sci.* 1 mars 2016;21(1):147-52.
290. Scheffer M, Borsboom D, Nieuwenhuis S, Westley F. Belief traps: Tackling the inertia of harmful beliefs. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 9 août 2022;119(32):e2203149119.
291. Sharot T, Garrett N. Forming Beliefs: Why Valence Matters. *Trends in Cognitive Sciences.* 1 janv 2016;20(1):25-33.
292. Bromberg-Martin ES, Sharot T. The Value of Beliefs. *Neuron.* 20 mai 2020;106(4):561-5.
293. Watts R, Kettner H, Geerts D, Gandy S, Kartner L, Mertens L, et al. The Watts Connectedness Scale: a new scale for measuring a sense of connectedness to self, others, and world. *Psychopharmacology* [Internet]. 8 août 2022 [cité 23 août 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06187-5>
294. Raison CL, Jain R, Penn AD, Cole SP, Jain S. Effects of Naturalistic Psychedelic Use on Depression, Anxiety, and Well-Being: Associations With Patterns of Use, Reported Harms, and Transformative Mental States. *Front Psychiatry.* 2022;13:831092.

295. Nayak SM, Jackson H, Sepeda ND, Mathai DS, So S, Yaffe A, et al. Naturalistic psilocybin use is associated with persisting improvements in mental health and wellbeing: results from a prospective, longitudinal survey. *Front Psychiatry* [Internet]. 19 sept 2023 [cité 1 mai 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2023.1199642/full>
296. Forstmann M, Yudkin DA, Prosser AMB, Heller SM, Crockett MJ. Transformative experience and social connectedness mediate the mood-enhancing effects of psychedelic use in naturalistic settings. *PNAS*. 4 févr 2020;117(5):2338-46.
297. Kettner H, Gandy S, Haijen ECHM, Carhart-Harris RL. From Egoism to Ecoism: Psychedelics Increase Nature Relatedness in a State-Mediated and Context-Dependent Manner. *Int J Environ Res Public Health*. 16 déc 2019;16(24):E5147.
298. Irvine A, Luke D, Harrild F, Gandy S, Watts R. Transpersonal Ecodelia: Surveying Psychedelically Induced Biophilia. *Psychoactives*. juin 2023;2(2):174-93.
299. Sagioglou C, Forstmann M. Psychedelic use predicts objective knowledge about climate change via increases in nature relatedness. *Drug Science, Policy and Law*. 1 janv 2022;8:20503245221129803.
300. 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*. 15 avr 2021;384(15):1402-11.
301. Timmermann C, Kettner H, Letheby C, Roseman L, Rosas FE, Carhart-Harris RL. Psychedelics alter metaphysical beliefs. *Sci Rep*. 23 nov 2021;11(1):22166.
302. Nayak SM, Singh M, Yaden DB, Griffiths RR. Belief changes associated with psychedelic use. *J Psychopharmacol*. janv 2023;37(1):80-92.
303. Letheby C. *Philosophy of Psychedelics*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2021. 272 p. (International Perspectives in Philosophy and Psychiatry).
304. Nayak SM, Griffiths RR. A Single Belief-Changing Psychedelic Experience Is Associated With Increased Attribution of Consciousness to Living and Non-living Entities. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2022 [cité 7 août 2022];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.852248>
305. Nayak SM, White S, Hilbert S, Lowe MX, Jackson H, Griffiths RR, et al. Naturalistic Psilocybin Use Increases Mind Perception but not Atheist-Believer status: A Prospective Longitudinal Study [Internet]. *OSF*; 2023 [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://osf.io/auycp>
306. Sjöstedt-Hughes P. On the need for metaphysics in psychedelic therapy and research. *Front Psychol* [Internet]. 31 mars 2023 [cité 15 avr 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2023.1128589/full>

307. Letheby C. How Do Psychedelics Reduce Fear of Death? *Neuroethics*. 17 mai 2024;17(2):27.
308. Timmermann C, Watts R, Dupuis D. Towards psychedelic apprenticeship: Developing a gentle touch for the mediation and validation of psychedelic-induced insights and revelations. *Transcult Psychiatry*. 22 mars 2022;13634615221082796.
309. Schwartz-Marin E, Gonzales-Romero O, Murrieta-Flores P, Hauskeller C, Favila Vázquez M. Psychedelic Research and its Biocolonial Legacies: María Sabina & R. Gordon Wasson in Mexico. 22 déc 2021;2-3.
310. Ortega F. 4.2.2 Sacred Journey into the Presence of God. Ritual Use of Sacred Mushrooms among the Mazatecs of Oaxaca, Mexico. In 2014. p. 258-71.
311. Fotiou E. The Globalization of Ayahuasca Shamanism and the Erasure of Indigenous Shamanism. *Anthropology of Consciousness*. 2016;27(2):151-79.
312. Hofmann A. LSD - My Problem Child [Internet]. 1980 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.psychedelic-library.org/child.htm>
313. Barbic D, Fernandes J, Eberdt C, Chakraborty A. N,N-Dimethyltryptamine: DMT-induced psychosis. *Am J Emerg Med*. sept 2020;38(9):1961.e1-1961.e2.
314. Honyiglo E, Franchi A, Cartiser N, Bottinelli C, Advenier AS, Bévalot F, et al. Unpredictable Behavior Under the Influence of “Magic Mushrooms”: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Forensic Sciences*. 2019;64(4):1266-70.
315. Carbonaro TM, Johnson MW, Griffiths RR. Subjective features of the psilocybin experience that may account for its self-administration by humans: a double-blind comparison of psilocybin and dextromethorphan. *Psychopharmacology*. 1 août 2020;237(8):2293-304.
316. Zinberg N. Drug, Set, and Setting: The Basis for Controlled Intoxicant Use. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 juill 1984;16(3):271-271.
317. Leary T, Litwin GH, Metzner R. REACTIONS TO PSILOCYBIN ADMINISTERED IN A SUPPORTIVE ENVIRONMENT. *J Nerv Ment Dis*. déc 1963;137:561-73.
318. Solomon D. LSD: The Consciousness-Expanding Drug by David Solomon [Internet]. 1966 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.goodreads.com/book/show/6498856-Lsd>
319. Dubus Z. Women’s Historical Influence on « Set and Setting » [Internet]. Chacruna. 2020 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://chacruna.net/women-and-history-of-set-and-setting/>
320. Martin AJ. L.S.D. Analysis. *Int J Soc Psychiatry*. 1 juin 1964;10(3):165-9.
321. Cutner M. Analytic work with LSD 25. *Psych Quar*. 1 déc 1959;33(4):715-57.

322. Eisner B. Set, setting, and matrix. *J Psychoactive Drugs*. juin 1997;29(2):213-6.
323. Fournout C. L'imaginaire thérapeutique des chocs à l'insuline. *GLAD! Revue sur le langage, le genre, les sexualités* [Internet]. 13 juill 2022 [cité 7 mai 2024];(12). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/glad/4437>
324. Emmerich N, Humphries B. Is the Requirement for First-Person Experience of Psychedelic Drugs a Justified Component of a Psychedelic Therapist's Training? *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2 mars 2023;1-10.
325. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *J Psychopharmacol*. août 2008;22(6):603-20.
326. Watts R, Luoma JB. The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 1 janv 2020;15:92-102.
327. Seybert C, Cotovio G, Madeira L, Ricou M, Pires AM, Oliveira-Maia AJ. Psychedelic treatments for mental health conditions pose challenges for informed consent. *Nat Med*. sept 2023;29(9):2167-70.
328. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):505-19.
329. Garel N, Drury J, Thibault Lévesque J, Goyette N, Lehmann A, Looper K, et al. The Montreal model: an integrative biomedical-psychedelic approach to ketamine for severe treatment-resistant depression. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2023 [cité 4 mars 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2023.1268832>
330. Gorman I, Nielson EM, Molinar A, Cassidy K, Sabbagh J. Psychedelic Harm Reduction and Integration: A Trans-theoretical Model for Clinical Practice. *Front Psychol* [Internet]. 2021 [cité 23 juin 2021];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.645246/full>
331. Bathje GJ, Majeski E, Kudowor M. Psychedelic integration: An analysis of the concept and its practice. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2022 [cité 25 nov 2022];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.824077>
332. van Elk M, Yaden DB. Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2022;140:104793.
333. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 14 sept 2020;1-14.
334. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 1 juill 2019;71(3):316-44.

335. Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*. févr 2010;11(2):127-38.
336. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:20.
337. Dehaene S. Le cerveau vu comme un système prédictif | Collège de France [Internet]. 2012 [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.college-de-france.fr/agenda/cours/le-cerveau-statisticien-la-revolution-bayesienne-en-sciences-cognitives/le-cerveau-vu-comme-un-systeme-predictif>
338. Kliman A. Using EEG waveform complexity to characterize the progress of Alzheimer's Disease. 2015.
339. Friston K. A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 29 avr 2005;360(1456):815-36.
340. La perception de la réalité, votre cerveau stabilise l'ambiguïté [Internet]. Votre cerveau, podcast de France Culture. 2022. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/votre-cerveau-avec-albert-moukheiber/votre-cerveau-stabilise-l-ambiguite-l-importance-de-l-interpretation-9596056>
341. Fauvel B, Mutlu J, Piolino P. Propriété égolytique des psychédéliques et intérêts dans le traitement de la dépression. *Psychologie Française*. 1 sept 2021;66(3):303-14.
342. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 févr 2012;109(6):2138-43.
343. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain*. avr 2010;133(Pt 4):1265-83.
344. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*. 15 août 2015;78(4):224-30.
345. Wise T, Marwood L, Perkins AM, Herane-Vives A, Joules R, Lythgoe DJ, et al. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. *Transl Psychiatry*. avr 2017;7(4):e1105-e1105.
346. Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*. 2018;142:167-78.
347. Noorani T, Alderson-Day B. Spotlight commentary: REBUS and the anarchic brain. *Neuroscience of Consciousness* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 3 juin 2021];2020(niaa007). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/nc/niaa007>

348. Safron A. On the Varieties of Conscious Experiences: Altered Beliefs Under Psychedelics (ALBUS) [Internet]. PsyArXiv; 2020 [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://psyarxiv.com/zqh4b/>
349. Nichols D. Psychedelics. Pharmacological reviews [Internet]. avr 2016 [cité 22 mai 2020];68(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841800/>
350. Felten DL, Ph.D MKOMD, Ph.D MSM. Netter's Atlas of Neuroscience. 4e édition. Elsevier - Health Sciences Division; 2021. 536 p.
351. Druga R. Chapter 2 - The Structure and Connections of the Claustrum. In: Smythies JR, Edelstein LR, Ramachandran VS, éditeurs. The Claustrum [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [cité 1 mars 2023]. p. 29-84. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124045668000027>
352. Barrett FS, Krimmel SR, Griffiths RR, Seminowicz DA, Mathur BN. Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *NeuroImage*. 1 sept 2020;218:116980.
353. Kwan AC, Olson DE, Preller KH, Roth BL. The neural basis of psychedelic action. *Nat Neurosci*. 24 oct 2022;1-13.
354. Noorani T. Society for Cultural Anthropology. 2020 [cité 17 oct 2024]. The Pollan Effect: Psychedelic Research between World and Word. Disponible sur: <https://culanth.org/fieldsights/the-pollan-effect-psychedelic-research-between-world-and-word>
355. Gallimore AR, Strassman RJ. A Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 [cité 4 août 2021];0. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00211/full>
356. Vogt SB, Ley L, Erne L, Straumann I, Becker AM, Klaiber A, et al. Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Transl Psychiatry*. 23 mai 2023;13:172.
357. Luan LX, Eckernäs E, Ashton M, Rosas FE, Uthaug MV, Bartha A, et al. Psychological and physiological effects of extended DMT. *J Psychopharmacol*. 28 oct 2023;02698811231196877.
358. James E, Erritzoe D, Benway T, Joel Z, Timmermann C, Good M, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamic and wellbeing effects of SPL026 (dimethyltryptamine fumarate) in healthy participants: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 11 janv 2024 [cité 8 avr 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2023.1305796/full>

359. Alamia A, Timmermann C, Nutt DJ, VanRullen R, Carhart-Harris RL. DMT alters cortical travelling waves. van Wassenhove V, Behrens TE, Alexander DM, éditeurs. *eLife*. 12 oct 2020;9:e59784.
360. Barba T. X (formerly Twitter). 2024 [cité 18 juill 2024]. What are people experiencing under the #extended state #DMTx at Imperial College London? These preliminary results show how participants try to navigate DMT alien worlds. Here are the fascinating insights gathered from participants. #ICPR2024. Disponible sur: https://x.com/tommaso_barba/status/1799879922460332053
361. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, Oberlaender G, et al. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis*. févr 1996;184(2):86-94.
362. Perkins D, Opaleye E, Bouso JC, Tófoli LF, Sarris J, Schubert V, et al. Insights, Life Changes and Lifestyle Changes Reported by Individuals Consuming Ayahuasca in Naturalistic Settings: Nature, Frequency and Associations with Mental Health and Wellbeing. *Psychoactives*. déc 2023;2(4):256-86.
363. Bouso JC, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, Ribeiro Barbosa PC, et al. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42421.
364. 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. *Psychol Med*. mars 2019;49(4):655-63.
365. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 1 juill 2012;26(7):994-1002.
366. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol*. 1 déc 2016;30(12):1220-9.
367. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*. 1 nov 2018;142:200-18.
368. Bothwell LE, Podolsky SH. The Emergence of the Randomized, Controlled Trial. *New England Journal of Medicine*. 11 août 2016;375(6):501-4.
369. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Thelen B, Lindenblatt H, Kovar KA, Sass H, et al. Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Behavioural Pharmacology*. nov 1998;9(7):561-6.
370. 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 (Berl)*. mars 2004;172(2):145-56.

371. Strickland JC, Garcia-Romeu A, Johnson MW. The Mystical Experience Questionnaire 4-Item and Challenging Experience Questionnaire 7-Item. *Psychedelic Medicine*. mars 2024;2(1):33-43.
372. Rucker JJ, Marwood L, Ajantaival RLJ, 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. *J Psychopharmacol*. 1 janv 2022;36(1):114-25.
373. Studerus E, Komater 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 (Oxford)*. nov 2011;25(11):1434-52.
374. 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*. 3 janv 2011;68(1):71-8.
375. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol*. févr 2020;34(2):155-66.
376. Ross S, Agin-Liebes G, Lo S, Zeifman RJ, Ghazal L, Benville J, et al. Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential Distress in Life-Threatening Cancer. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 9 avr 2021;4(2):553-62.
377. Farzin H. Soigner au seuil de la mort : l'expérience mystique d'un patient avec la thérapie assistée par la psilocybine. *cfsp*. 2023;23(2):36-42.
378. FDA. Breakthrough Therapy. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 7 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
379. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. juill 2016;3(7):619-27.
380. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1 juill 2015;40(4):219-21.
381. Barba T, Buehler S, Kettner H, Radu C, Cunha BG, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. *BJPsych Open*. sept 2022;8(5):e163.
382. 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*. avr 2022;28(4):844-51.

383. Doss MK, Barrett FS, Corlett PR. Skepticism about Recent Evidence That Psilocybin “Liberates” Depressed Minds. *ACS Chemical Neuroscience* [Internet]. 24 août 2022 [cité 12 mars 2024]; Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acchemneuro.2c00461>
384. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*. 1 févr 2022;36(2):151-8.
385. 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. *New England Journal of Medicine*. 3 nov 2022;387(18):1637-48.
386. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 sept 2023;330(9):843-53.
387. Kočárová R, Horáček J, Carhart-Harris R. Does Psychedelic Therapy Have a Transdiagnostic Action and Prophylactic Potential? *Front Psychiatry*. 2021;12:661233.
388. Kervadec E, Benyamina A, Roméo B. Psychédéliques et addictions : réémergence d’une modalité thérapeutique pour le traitement des troubles liés à l’usage de substances. *L’information psychiatrique*. 2023;99(10):693-702.
389. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. nov 2014;28(11):983-92.
390. 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*. 1 oct 2022;79(10):953-62.
391. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2006;67(11):1735-40.
392. Salle utilisée pour la thérapie psychédélique à l’hôpital Saint-Anne dans le cadre de l’essai COMP003. Photo de David Dupuis [Internet]. 2024 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.facebook.com/photo?fbid=1573255800265021&set=pcb.1573256076931660>
393. Grof S. *Realms of the Human Unconscious: Observations from Lsd Research*. Main édition. Souvenir Press Ltd; 1975. 257 p.
394. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol*. 2017;8:974.

395. Nicholas CR, Banks MI, Lennertz RL, Wenthur CJ, Krause BM, Riedner BA, et al. Co-administration of midazolam and psilocybin: Differential effects on subjective quality versus memory of the psychedelic experience [Internet]. bioRxiv; 2024 [cité 13 juill 2024]. p. 2024.06.13.598878. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.06.13.598878v1>
396. Bahi C. Psilocybin based therapy for cancer related distress, a systematic review and meta analysis. arXiv:191005176 [q-bio] [Internet]. 10 oct 2019 [cité 6 août 2020]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1910.05176>
397. Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 1 oct 2020;34(10):1079-85.
398. Yu CL, Yang FC, Yang SN, Tseng PT, Stubbs B, Yeh TC, et al. Psilocybin for End-of-Life Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 8 oct 2021;18(10):958-67.
399. Li NX, Hu YR, Chen WN, Zhang B. Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 1 janv 2022;296:26-34.
400. Zeifman RJ, Maia LO. Methodological concerns in psychedelic research: The issues of nonequivalent psychological support and generalizability. *European Neuropsychopharmacology*. 1 janv 2024;78:13-5.
401. van Elk M, Fried EI. History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 1 janv 2023;13:20451253231198466.
402. Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F, Evens R, Gilles M, Jungaberle A, et al. Methodological challenges in psychedelic drug trials: Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – Rationale and study design. *Neuroscience Applied*. 1 janv 2022;1:100104.
403. Price S. Psychedelic Health. 2022 [cité 13 déc 2022]. German government ministry funds psilocybin study with €2.6m. Disponible sur: <https://psychedelichealth.co.uk/2022/12/13/german-government-ministry-funds-psilocybin-study-e2-6m/>
404. Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. sept 2021;14(9):1133-52.
405. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 mars 2023]. ICH E9 statistical principles for clinical trials - Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>

406. Butler M, Jelen L, Rucker J. Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2022;239(10):3047-55.
407. Aday JS, Heifets BD, Pratscher SD, Bradley E, Rosen R, Woolley JD. Great Expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2022;239(6):1989-2010.
408. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 23 mars 2010;340:c869.
409. Bello S, Moustgaard H, Hróbjartsson A. The risk of unblinding was infrequently and incompletely reported in 300 randomized clinical trial publications. *J Clin Epidemiol*. oct 2014;67(10):1059-69.
410. Bello S, Moustgaard H, Hróbjartsson A. Unreported formal assessment of unblinding occurred in 4 of 10 randomized clinical trials, unreported loss of blinding in 1 of 10 trials. *J Clin Epidemiol*. janv 2017;81:42-50.
411. Scott AJ, Sharpe L, Colagiuri B. A systematic review and meta-analysis of the success of blinding in antidepressant RCTs. *Psychiatry Res*. janv 2022;307:114297.
412. Lin YH, Sahker E, Shinohara K, Horinouchi N, Ito M, Lelliott M, et al. Assessment of blinding in randomized controlled trials of antidepressants for depressive disorders 2000–2020: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine [Internet]*. 1 août 2022 [cité 12 mars 2023];50. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00235-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00235-8/fulltext)
413. Schenberg EE. Psychedelic skepticism: back to the sixties? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 1 janv 2024;14:20451253241243242.
414. Steve Ilardi sur X : « Placebo-controlled trials of psychedelics be like: <https://t.co/jamgLmc7r2> » / X [Internet]. 2023 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: https://x.com/dr_ilardi/status/1624509359035232260
415. Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol*. juin 2001;54(6):541-9.
416. Massimi M. *Perspectival Realism*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2022. 416 p. (Oxford Studies in Philosophy of Science).
417. Gerber K, Flores IG, Ruiz AC, Ali I, Ginsberg NL, Schenberg EE. Ethical Concerns about Psilocybin Intellectual Property. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 9 avr 2021;4(2):573-7.
418. Schenberg EE, Gerber K. Overcoming epistemic injustices in the biomedical study of ayahuasca: Towards ethical and sustainable regulation. *Transcult Psychiatry*. oct 2022;59(5):610-24.
419. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*. 1997;29(2):165-83.

420. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *Journal of Psychoactive Drugs*. 15 mars 2019;51(2):189-98.
421. Koslowski M, Dauré C, Ljuslin M. Le rôle de la psychothérapie dans la thérapie assistée par les psychédéliques. *L'information psychiatrique*. 2023;99(10):703-9.
422. Chisamore N, Johnson D, Chen MJQ, Offman H, Chen-Li D, Kaczmarek ES, et al. Protocols and practices in psilocybin assisted psychotherapy for depression: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 1 août 2024;176:77-84.
423. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. juin 2011;134(Pt 6):1591-609.
424. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*. 12 juin 2018;23(11):3170-82.
425. Szabo A, Kovacs A, Riba J, Djurovic S, Rajnavolgyi E, Frecska E. The Endogenous Hallucinogen and Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Displays Potent Protective Effects against Hypoxia via Sigma-1 Receptor Activation in Human Primary iPSC-Derived Cortical Neurons and Microglia-Like Immune Cells. *Front Neurosci* [Internet]. 14 sept 2016 [cité 28 mai 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5021697/>
426. Morales-Garcia JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA, Alonso-Gil S, Sanz-SanCristobal M, Riba J, et al. N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational Psychiatry*. 28 sept 2020;10(1):1-14.
427. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)*. févr 2006;110(2):175-91.
428. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. déc 2008;11(8):1169-80.
429. Holmes SE, Scheinost D, Finnema SJ, Naganawa M, Davis MT, DellaGioia N, et al. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat Commun*. 4 avr 2019;10(1):1529.
430. de Vos CMH, Mason NL, Kuypers KPC. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:1575.
431. Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacol*. janv 2023;48(1):104-12.

432. Moliner R, Girych M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci.* juin 2023;26(6):1032-41.
433. 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.* 17 févr 2023;379(6633):700-6.
434. Szabó Í, Varga VÉ, Dvorácskó S, Farkas AE, Körmöczi T, Berkecz R, et al. N,N-Dimethyltryptamine attenuates spreading depolarization and restrains neurodegeneration by sigma-1 receptor activation in the ischemic rat brain. *Neuropharmacology.* 1 juill 2021;192:108612.
435. de Almeida RN, Galvão AC de M, da Silva FS, Silva EADS, 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.
436. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports.* 10 févr 2020;10(1):1-14.
437. A-Tjak JGL, Davis ML, Morina N, Powers MB, Smits JAJ, Emmelkamp PMG. A meta-analysis of the efficacy of acceptance and commitment therapy for clinically relevant mental and physical health problems. *Psychother Psychosom.* 2015;84(1):30-6.
438. Hacker T, Stone P, MacBeth A. Acceptance and commitment therapy - Do we know enough? Cumulative and sequential meta-analyses of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 15 janv 2016;190:551-65.
439. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2012. xiv, 402 p. (Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change, 2nd ed).
440. Dionne F, Ngô TL, Blais MC. Le modèle de la flexibilité psychologique : une approche nouvelle de la santé mentale. *smq.* 2013;38(2):111-30.
441. Kervadec E. 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. 5 juill 2023;130.
442. Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *J Psychopharmacol.* 1 juill 2018;32(7):756-69.
443. Davis AK, Barrett FS, Griffiths RR. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *J Contextual Behav Sci.* janv 2020;15:39-45.

444. Romeo B, Fauvel B, Dejean S, Strika L, Amirouche A, Verroust V, et al. Impact of a Naturalistic Psychedelic Experience on Smoking: A Retrospective Survey. *Journal of Psychoactive Drugs*. 20 oct 2023;55(5):640-9.
445. 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*. 1 avr 2020;16:37-44.
446. Agin-Liebes G, Zeifman R, Luoma JB, Garland EL, Campbell WK, Weiss B. Prospective examination of the therapeutic role of psychological flexibility and cognitive reappraisal in the ceremonial use of ayahuasca. *J Psychopharmacol*. 1 mars 2022;36(3):295-308.
447. Sloshower J, Zeifman RJ, Guss J, Krause R, Safi-Aghdam H, Pathania S, et al. Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: results from an exploratory placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 17 avr 2024;14:8833.
448. Brennan B, Belser A. Introduction to the EMBARK Approach : A New Approach for the Whole Person. In: Brennan B, Belser A, éditeurs. *EMBARK Psychedelic Therapy for Depression: A New Approach for the Whole Person* [Internet]. Oxford University Press; 2024 [cité 8 oct 2024]. p. 0. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/9780197762622.003.0003>
449. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos JMS, Johnson MW, Griffiths RR. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2016;30(12):1279-95.
450. 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 (Oxford)*. 2016;30(12):1268-78.
451. Bouso JC, Andi6n 6, Sarris JJ, Scheidegger M, T6foli LF, Opaleye ES, et al. Adverse effects of ayahuasca: Results from the Global Ayahuasca Survey. *PLOS Global Public Health*. 16 nov 2022;2(11):e0000438.
452. Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E, Erowid F, Robertson LC. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A web-based questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 mars 2011;114(1):61-7.
453. Evans J, Robinson OC, Argyri EK, Suseelan S, Murphy-Beiner A, McAlpine R, et al. Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: A mixed methods study. *PLoS One*. 24 oct 2023;18(10):e0293349.
454. Brecksema JJ, Niemeijer A, Krediet E, Karsten T, Kamphuis J, Vermetten E, et al. Patient perspectives and experiences with psilocybin treatment for treatment-resistant depression: a qualitative study. *Sci Rep*. 5 f6vr 2024;14(1):2929.

455. McGovern HT, Grimmer HJ, Doss MK, Hutchinson BT, Timmermann C, Lyon A, et al. An Integrated theory of false insights and beliefs under psychedelics. *Commun Psychol*. 1 août 2024;2(1):1-13.
456. Anderson BT, Danforth AL, Grob CS. Psychedelic medicine: safety and ethical concerns. *Lancet Psychiatry*. oct 2020;7(10):829-30.
457. Johnson MW. Consciousness, Religion, and Gurus: Pitfalls of Psychedelic Medicine. *ACS Pharmacol Transl Sci* [Internet]. 16 déc 2020 [cité 17 déc 2020]; Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsptsci.0c00198>
458. Hauskeller C, Artinian T, Fiske A, Schwarz Marin E, González Romero OS, Luna LE, et al. Decolonization is a Metaphor towards a Different Ethic. The Case from Psychedelic Studies. *Interdisciplinary Science Reviews*. 1 déc 2023;48(5):732-51.
459. Celidwen Y, Redvers N, Githaiga C, Calambás J, Añaños K, Chindoy ME, et al. Ethical principles of traditional Indigenous medicine to guide western psychedelic research and practice. *The Lancet Regional Health – Americas* [Internet]. 1 févr 2023 [cité 19 oct 2024];18. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(22\)00227-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(22)00227-7/fulltext)



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».